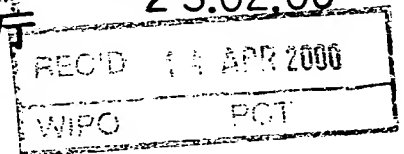


日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JPCO/01041
09/914268
23.02.00



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 2月24日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第046961号

出 願 人
Applicant(s):

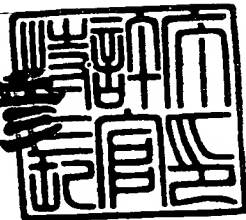
社団法人北里研究所

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月31日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-30212

【書類名】 特許願

【整理番号】 H10-1831N2

【提出日】 平成11年 2月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C12N 15/11
C12N 15/31
C12N 15/63

【発明の名称】 エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子

【請求項の数】 43

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都世田谷区岡本 3 - 3 - 1 2

 【氏名】 大村 智

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市幸区河原町 1 - 1 3 - 6 2 7

 【氏名】 池田 治生

【特許出願人】

 【識別番号】 390027214

 【氏名又は名称】 社団法人 北里研究所

【代理人】

 【識別番号】 100091096

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

 【識別番号】 100096183

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 石井 貞次

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 015244

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エバーメクチンアグリコン合成酵素をコードするDNA。

【請求項2】 配列番号1記載のヌクレオチド番号1-11916、11971-30688、および配列番号2記載のヌクレオチド番号1-14643、14824-31419からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【請求項3】 DNAが、エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNAより構成される、請求項1または2記載のDNA。

【請求項4】 エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNAが、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、ならびに β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAからなる群から選ばれるDNAである、請求項3記載のDNA。

【請求項5】 アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1353の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつアシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記

載のDNA。

【請求項6】 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号1441-6180、15217-19938、20008-24690、および配列番号2記載のヌクレオチド番号100-4692、14935-20334からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項7】 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号6256-11658、24781-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号20413-25734、25810-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項8】 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号12076-15147、または配列番号2記載のヌクレオチド番号4771-7818の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項9】 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号2記載のヌクレオチド番号7906-14619の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項10】 アシル転移酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1032、7906-8829、13756-14694、16917-17862、21658-22584、26413-27336、および配列番号2記載のヌクレオチド番号1648-2673、6322-7344、9676-10773、16543-17565、21991-23019、27367-28392からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNAであり、かつアシル転移酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項11】 アシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号1096-1353、5935-6180、11413-11658、14902-15147、19693-19938、24445-24690、30064-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号4447-4692、7573-7818、13378-13659、20089-20334、25489-25734、30880-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項12】 β ケトアシルACP合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号1441-2742、

6256-7545、12076-13368、15217-16506、20008-21297、24781-26079、および配列番号1記載のヌクレオチド番号100-1383、4771-6060、7906-9258、14935-16224、20413-21705、25810-27102からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項13】 β ケトアシルACP還元酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号5143-5676、10609-11142、18886-19419、23602-24138、29227-29760、および配列番号2記載のヌクレオチド番号3634-4188、12547-13104、19285-19842、24685-25242、30076-30633からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP還元酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項14】 脱水酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号8947-9384、27475-27894、および配列番号2記載のヌクレオチド番号10885-11289、23149-23529、28516-28878からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ脱水酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項15】 チオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号2記載のヌクレオチド番号13879-14619の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、請求項4記載のDNA。

【請求項 16】 エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードする DNA が、該ドメインの活性を増強または消失させたポリペプチドをコードする DNA に変異された DNA である、請求項 3 または 4 記載の DNA。

【請求項 17】 エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインの活性を消失させたポリペプチドをコードする DNA が、配列番号 7 記載の塩基配列よりなる DNA である、請求項 16 記載の DNA。

【請求項 18】 エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードする、配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 85-1032、1096-1353、1441-2742、3148-4068、5143-5676、5935-6180、6256-7545、7906-8829、8947-9384、10609-11142、11413-11658、12076-13368、13756-14694、14902-15147、15217-16506、16917-17862、18886-19419、19693-19938、20008-21297、21658-22584、23602-24138、24445-24690、24781-26079、26413-27336、27475-27894、29227-29760、30064-30309、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 100-1383、1648-2673、3634-4188、4447-4692、4771-6060、6322-7344、7573-7818、7906-9258、9676-10773、10885-11289、12547-13104、13378-13659、13879-14619、14935-16224、16543-17565、17689-18066、19285-19842、20089-20334、20413-21705、21991-23019、23149-23529、24685-25242、25489-25734、25810-27102、27367-28392、28516-28878、30076-30633、30880-31125 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 19】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 85-1353 の塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ アシル転移酵素活性および アシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 20】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 1441-6180、15217-19938、20008-24690、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 100-4692 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシル ACP 合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシル ACP 還元酵素活性および アシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 21】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 6256-11658、24781-30309、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 14935-20334、20413-25734、25810-31125 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシル ACP 合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシル ACP 還元酵素活性および アシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 22】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 12076-15147、または配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 4771-7818 の塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシル ACP 合成酵素活性、アシル転移酵素活性および アシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 23】 配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 7906-14619 の塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシル ACP 合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシル ACP 還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質および チオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 24】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 85-1032、7906-8829、13756-14694、16917-17862、21658-22584、26413-27336、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 1648-2673、6322-7344、9676-10773、16543-17565、21991-23019、27367-28392 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA であり、かつアシル転移酵素活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 25】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 1096-1353、5935-6180、11413-11658、14902-15147、19693-19938、24445-24690、30064-30309、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 4447-4692、7573-7818、13378-13659、20089-20334、25489-25734、30880-31125 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 26】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 1441-2742、6256-7545、12076-13368、15217-16506、20008-21297、24781-26079、および配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 100-1383、4771-6060、7906-9258、14935-16224、20413-21705、25810-27102 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシル ACP 合成酵素活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【請求項 27】 配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 5143-5676、10609-11142、18886-19419、23602-24138、29227-29760、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 3634-4188、12547-13104、19285-19842、24685-25242、30076-30633 からなる群から選ばれる塩基配列を有する D

NA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP還元酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【請求項28】 配列番号1記載のヌクレオチド番号8947-9384、27475-27894、および配列番号2記載のヌクレオチド番号10885-11289、17689-18066、23149-23529、28516-28878からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ脱水酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【請求項29】 配列番号2記載のヌクレオチド番号13879-14619の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【請求項30】 配列番号7記載の塩基配列を有するDNA。

【請求項31】 請求項1～29いずれかに記載のDNAにコードされるポリペプチド。

【請求項32】 配列番号3～6いずれかに記載のアミノ酸配列よりなるポリペプチド、または該アミノ酸配列中の1個以上のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列よりなり、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素活性を有するポリペプチド。

【請求項33】 配列番号3に示すアミノ酸番号29-344、366-451、481-914、1050-1356、1715-1892、1979-2060、2086-2515、2983-3128、3537-3714、3805-3886、配列番号4に示すアミノ酸番号36-466、596-908、978-1059、1083-1512、1653-1964、2306-2483、2575-2656、2680-3109、32030-3538、3878-4056、4159-4240、4271-4703、4815-5122、5753-5930、6032-6113、配列番号5に示すアミノ酸番号34-461、550-891、1212-1396、1483-1564、1591-2020、2108-2448、252

5-2606、2636-3086、3226-3591、3629-3763、4183-4363、4460-4553、4627-4873、配列番号6に示すアミノ酸番号38-467、574-914、956-1081、1488-1673、1756-1837、1864-2294、2390-2732、2776-2902、3288-3473、3556-3637、3663-4093、4182-4523、4565-4685、5085-5270、5353-5434からなる群から選ばれるアミノ酸配列を有するポリペプチド、または該アミノ酸配列中の1個以上のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン活性を有するポリペプチド。

【請求項34】 請求項1～30のいずれかに記載のDNAを含む組換えベクター。

【請求項35】 請求項1～30のいずれかに記載のDNAまたは請求項34記載の組換えベクターを宿主細胞に導入して得られる形質転換体。

【請求項36】 宿主細胞がエバーメクチン生産菌株である、請求項35記載の形質転換体。

【請求項37】 宿主細胞がストレプトミセス・アバーミチリスK2038 (FERM BP-2775) である、請求項35または36記載の形質転換体。

【請求項38】 請求項35～37のいずれかに記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコン合成酵素またはエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインポリペプチドを生成蓄積させ、該培養物から該酵素または該ドメインポリペプチドを採取することを特徴とする、該酵素または該ドメインポリペプチドの製造方法。

【請求項39】 請求項35～37いずれかに記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを生成蓄積させ、該培養物からエバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを採取することを特徴とする、エバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンの製造方法。

【請求項 4 0】 請求項 3 5 ～ 3 7 いずれかに記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを生成蓄積させ、該エバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを配糖化し、生成するエバーメクチンまたは改変されたエバーメクチンを採取することを特徴とする、エバーメクチンまたは改変されたエバーメクチンの製造方法。

【請求項 4 1】 改変されたエバーメクチンが、エバーメクチン B 1 a からエバーメクチン B 2 a に改変されたエバーメクチンである、請求項 4 0 記載の製造法。

【請求項 4 2】 請求項 4 0 記載の製造方法により得られる、改変されたエバーメクチン。

【請求項 4 3】 請求項 1 または 2 記載の DNA の有する塩基配列中の連続した 5 ～ 6 0 塩基からなる配列に相当するオリゴヌクレオチドまたは該オリゴヌクレオチドと相補的な配列に相当するオリゴヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ポリケチドであるエバーメクチン (Avermectin) 化合物の生合成に関与する多機能酵素をコードする DNA、該 DNA によってコードされるポリペプチド、該 DNA を含むベクター、該 DNA またはベクターで形質転換された宿主細胞、ならびにエバーメクチンの製造法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

ポリケチドは構造的および機能的に多様な、多数の天然物質を含む化合物の一群であり、抗菌薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗昆虫薬、抗腫瘍薬および免疫抑制薬などのように種々の生物活性を有する化合物や細菌、真菌および植物などが生産する芳香族化合物などが知られている。

【0 0 0 3】

上記多種多様なポリケチド化合物は共通な生合成機構を共有しており、脂肪酸

の生合成と極めて類似している。即ち、ポリケチド化合物の合成は酢酸やプロピオン酸などの低級脂肪酸が連続的に縮合し、次いで伸長したアシル基の β 位のカルボニル基を脂肪酸合成と同様な方法で様々なケトン還元、脱水あるいはエノイル還元する工程により生合成される。これら多くのポリケチド化合物の種々の反復的な合成工程はそれぞれの反応触媒活性に必要な別々の活性部位（ドメイン）を有する高分子の多機能酵素複合体によって調節される。ポリケチド生合成の一般的な反応様式は、例えば、Ann. Rev. Gen., 24, 37 (1990)、Ann. Rev. Microbiol., 47, 875 (1993)に概説されている。

【0004】

ポリケチド合成酵素をコードしているDNA配列は一般にポリケチド骨格合成に必要なすべての活性をコードしており、縮合工程と縮合後の修飾工程を含む反復単位、すなわちモジュールに構成されることが明らかになった。各々の触媒活性は、各縮合工程に含まれる特定のカルボン酸構成単位に対する特異性に関与するかあるいは達成される特定の縮合後の修飾機能を規定する異なる部位が関与している。例えば国際公開第WO 93/13663号はサッカロポリスポラ・エリザエ (*Saccharopolyspora erythaea*) のポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の構成について記載している。この遺伝子は6つのモジュールから構成されており、各モジュールが1つの縮合工程を行う。すなわちアシル側鎖伸長の正確な配列と伸長している鎖の修飾は各モジュールに存在する遺伝子情報によって決定される。

【0005】

エバーメクチンアグリコンの生合成機構に関しては、エバーメクチンアグリコンは他のポリケチド化合物と同様、酢酸、プロピオン酸等の低級脂肪酸がその構成単位であること [J. Antibiot., 39, 541-549 (1986)]、およびエバーメクチン生産菌にも、サッカロポリスポラ・エリザエと同様な、モジュールから構成されているポリケチド合成酵素が存在することが報告されている [Gene, 115, 119-125 (1992)、Ann. New York Acad. of Sci., 721, 123-132 (1994)]。

【0006】

特開平3-15391号公報にはエバーメクチン生合成に関与するDNA断片

が示唆されているが、該DNA断片の塩基配列は開示されておらず、エバーメクチンアグリコンの合成に関わるポリケチド合成酵素の存在と一部モジュールの存在が推定されているにすぎない。従って、エバーメクチンのポリケチド合成酵素全体の構造を推定することはできない。

【0007】

更に、MacNeilらも同様に一部モジュールのドメイン構造を報告しているが [Ann. New York Acad. of Sci., 721, 123-132 (1994)]、エバーメクチンのポリケチド合成酵素の根拠となるべき塩基配列は明らかにされていない。

動物薬、農薬の原料として有用なエバーメクチンの新規な製造に用いることができる菌株や、より有用なエバーメクチン誘導体を生産する菌株を育種するに際し、ポリケチド合成酵素の改変は非常に有用な育種手段と考えられるが、このような改変を行なうにはポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の全塩基配列を明らかにし、それに基づいて各モジュールとそのドメイン構造を正確に決定し、その上で所望の変異を導入する必要がある。しかし上述したごとく、エバーメクチンアグリコンのポリケチド合成酵素遺伝子は特定されておらず、該遺伝子の塩基配列は公知ではないため、このような改良育種を行なうのは非常に困難であった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、ポリケチド合成に関与するDNAを種々の方法で操作することによって野生株の生産成分とは異なる成分を生産させるためのアプローチについて検討してきたが、この方法論を適用するには、まずポリケチド化合物の生合成に関与するDNA分子を単離する必要があった。

【0009】

すなわち本発明の目的は、エバーメクチンアグリコンの生合成に関与する多機能酵素をコードするDNAおよび該DNAを利用してエバーメクチンアグリコン、改変されたエバーメクチンアグリコン、エバーメクチンおよび改変されたエバーメクチンを生産する方法を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を行い、エバーメクチンアグリコンの生合成に関与する多機能酵素をコードするDNAを取得することに成功し、本発明を完成するに至った。

【0011】

即ち、本発明は以下(1)～(43)に関する。

(1) エバーメクチンアグリコン合成酵素をコードするDNA(以下、エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子と呼ぶこともある)。

本発明の実施態様において、該DNAは天然のエバーメクチン生産菌またはその変異株、例えばストレプトミセス属、特にストレプトミセス・エバーミチリス(Streptomyces avermitilis)に由来する。

【0012】

(2) 配列番号1記載のヌクレオチド番号1-11916、11971-30688、および配列番号2記載のヌクレオチド番号1-14643、14824-31419からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0013】

上記の「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA」とは、例えば、配列番号1または2で表される塩基配列を有するDNAをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、プラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンハイブリダイゼーション法等を用いることにより得られるDNAを意味し、具体的には、コロニーあるいはプラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7～1.0Mの塩化ナトリウム存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1～2倍濃度のSSC溶液(1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムよりなる)を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるDNAをあげることができる。

【0014】

ハイブリダイゼーションは、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) (以下、モレキュラー・クローニング第2版と略す)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987-1997) (以下、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジーと略す)、DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University (1995)等の実験書に記載されている方法に準じて行うことができる。ハイブリダイズ可能なDNAとして具体的には、配列番号1記載のヌクレオチド番号1-11916、11971-30688、および配列番号2記載のヌクレオチド番号1-14643、14824-31419からなる群から選ばれる塩基配列と少なくとも80%以上の相同性を有するDNA、好ましくは95%以上の相同性を有するDNAをあげることができる。

以下に記載の「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA」についても、上記と同様に取り扱うことができる。

【0015】

(3) DNAが、エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNAより構成される、上記(1)または(2)記載のDNA。

【0016】

(4) エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNAが、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、 β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA、および β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活

性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAからなる群から選ばれるDNAである、上記(3)記載のDNA。

【0017】

(5) アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1353の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつアシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0018】

(6) β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号1441-6180、15217-19938、20008-24690、および配列番号2記載のヌクレオチド番号100-4692、14935-20334、からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0019】

(7) β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号6256-11658、24781-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号20413-25734、25810-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータン

パク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0020】

(8) β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号12076-15147、または配列番号2記載のヌクレオチド番号4771-7818の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0021】

(9) β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号2記載のヌクレオチド番号7906-14619の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0022】

(10) アシル転移酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1032、7906-8829、13756-14694、16917-17862、21658-22584、26413-27336、および配列番号2記載のヌクレオチド番号1648-2673、6322-7344、9676-10773、16543-17565、21991-23019、27367-28392からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNAであり、かつアシル転移酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0023】

(11) アシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号1096-1353、5935-6180、11413-11658、14902-15147、19693-19938、24445-24690、30064-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号4447-4692、7573-7818、13378-13659、20089-20334、25489-25734、30880-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0024】

(12) β ケトアシルACP合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号1441-2742、6256-7545、12076-13368、15217-16506、20008-21297、24781-26079、および配列番号1記載のヌクレオチド番号100-1383、4771-6060、7906-9258、14935-16224、20413-21705、25810-27102からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記(4)記載のDNA。

【0025】

(13) β ケトアシルACP還元酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号5143-5676、10609-11142、18886-19419、23602-24138、29227-29760、および配列番号2記載のヌクレオチド番号3634-4188、12547-13104、19285-19842、24685-25242、30076-30633からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシル

ACP還元酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記（4）記載のDNA。

【0026】

（14） 脱水酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号1記載のヌクレオチド番号8947-9384、27475-27894、および配列番号2記載のヌクレオチド番号10885-11289、23149-23529、28516-28878からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ脱水酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記（4）記載のDNA。

【0027】

（15） チオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAが、配列番号2記載のヌクレオチド番号13879-14619の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNAである、上記（4）記載のDNA。

【0028】

（16） エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNAが、該ドメインの活性を増強または消失させたポリペプチドをコードするDNAに変異されたDNAである、上記（3）または（4）記載のDNA。

【0029】

（17） エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインの活性を消失させたポリペプチドをコードするDNAが、配列番号7記載の塩基配列よりなるDNAである、上記（16）記載のDNA。

【0030】

（18） エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードする、配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1032、1096-1353、1441-2742、3148-4068、5143-5676、5935-6180、6256-7545、7906-8829、8947-9384、10609-11

142、11413-11658、12076-13368、13756-14694、14902-15147、15217-16506、16917-17862、18886-19419、19693-19938、20008-21297、21658-22584、23602-24138、24445-24690、24781-26079、26413-27336、27475-27894、29227-29760、30064-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号100-1383、1648-2673、3634-4188、4447-4692、4771-6060、6322-7344、7573-7818、7906-9258、9676-10773、10885-11289、12547-13104、13378-13659、13879-14619、14935-16224、16543-17565、17689-18066、19285-19842、20089-20334、20413-21705、21991-23019、23149-23529、24685-25242、25489-25734、25810-27102、27367-28392、28516-28878、30076-30633、30880-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0031】

(19) 配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1353の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつアシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0032】

(20) 配列番号1記載のヌクレオチド番号1441-6180、15217-19938、20008-24690、および配列番号2記載のヌクレオチド番号100-4692からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつβケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、βケトアシルACP還元酵素活性およ

びアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0033】

(21) 配列番号1記載のヌクレオチド番号6256-11658、24781-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号14935-20334、20413-25734、25810-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0034】

(22) 配列番号1記載のヌクレオチド番号12076-15147、または配列番号2記載のヌクレオチド番号4771-7818の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性およびアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0035】

(23) 配列番号2記載のヌクレオチド番号7906-14619の塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ β ケトアシルACP合成酵素活性、アシル転移酵素活性、脱水酵素活性、 β ケトアシルACP還元酵素活性、アシルキャリアータンパク質およびチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0036】

(24) 配列番号1記載のヌクレオチド番号85-1032、7906-8829、13756-14694、16917-17862、21658-22584、26413-27336、および配列番号2記載のヌクレオチド番号1648-2673、6322-7344、9676-10773、16543-17565、21991-23019、27367-28392からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNAであり、かつアシル転移酵素活性を有するポリペプチ

ドをコードするDNA。

【0037】

(25) 配列番号1記載のヌクレオチド番号1096-1353、5935-6180、11413-11658、14902-15147、19693-19938、24445-24690、30064-30309、および配列番号2記載のヌクレオチド番号4447-4692、7573-7818、13378-13659、20089-20334、25489-25734、30880-31125からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつアシルキャリアータンパク質活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0038】

(26) 配列番号1記載のヌクレオチド番号1441-2742、6256-7545、12076-13368、15217-16506、20008-21297、24781-26079、および配列番号1記載のヌクレオチド番号100-1383、4771-6060、7906-9258、14935-16224、20413-21705、25810-27102からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつβケトアシルACP合成酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0039】

(27) 配列番号1記載のヌクレオチド番号5143-5676、10609-11142、18886-19419、23602-24138、29227-29760、および配列番号2記載のヌクレオチド番号3634-4188、12547-13104、19285-19842、24685-25242、30076-30633からなる群から選ばれる塩基配列を有するDNA、または該DNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつβケトアシルACP還元酵素活性を有するポリペプチドをコードするDNA。

【0040】

(28) 配列番号1記載のヌクレオチド番号8947-9384、27475

- 2 7 8 9 4、および配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 1 0 8 8 5 - 1 1 2 8 9、1 7 6 8 9 - 1 8 0 6 6、2 3 1 4 9 - 2 3 5 2 9、2 8 5 1 6 - 2 8 8 7 8 からなる群から選ばれる塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジентな条件下でハイブリダイズし、かつ脱水酵素活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【0 0 4 1】

(2 9) 配列番号 2 記載のヌクレオチド番号 1 3 8 7 9 - 1 4 6 1 9 の塩基配列を有する DNA、または該 DNA とストリンジентな条件下でハイブリダイズし、かつチオエステラーゼ活性を有するポリペプチドをコードする DNA。

【0 0 4 2】

(3 0) 配列番号 7 記載の塩基配列を有する DNA。

(3 1) 請求項 1 ~ 2 9 いずれかに記載の DNA にコードされるポリペプチド

。

【0 0 4 3】

(3 2) 配列番号 3 ~ 6 いずれかに記載のアミノ酸配列よりなるポリペプチド、または該アミノ酸配列中の 1 個以上のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列よりなり、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素活性を有するポリペプチド。

【0 0 4 4】

上記「1 個以上のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素活性を有するポリペプチド」は、モレキュラー・クローニング第 2 版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、Nucleic Acids Research, 10, 6487 (1982)、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 79, 6409 (1982)、Gene, 34, 315 (1985)、Nucleic Acids Research, 13, 4431 (1985)、Proc. Natl. Acad. Sci USA, 82, 488 (1985) 等に記載の方法に準じて調製することができる。

【0 0 4 5】

(3 3) 配列番号 3 に示すアミノ酸番号 2 9 - 3 4 4、3 6 6 - 4 5 1、4 8 1 - 9 1 4、1 0 5 0 - 1 3 5 6、1 7 1 5 - 1 8 9 2、1 9 7 9 - 2 0 6 0、

2086-2515、2983-3128、3537-3714、3805-3886、配列番号4に示すアミノ酸番号36-466、596-908、978-1059、1083-1512、1653-1964、2306-2483、2575-2656、2680-3109、32030-3538、3878-4056、4159-4240、4271-4703、4815-5122、5753-5930、6032-6113、配列番号5に示すアミノ酸番号34-461、550-891、1212-1396、1483-1564、1591-2020、2108-2448、2525-2606、2636-3086、3226-3591、3629-3763、4183-4363、4460-4553、4627-4873、配列番号6に示すアミノ酸番号38-467、574-914、956-1081、1488-1673、1756-1837、1864-2294、2390-2732、2776-2902、3288-3473、3556-3637、3663-4093、4182-4523、4565-4685、5085-5270、5353-5434からなる群から選ばれるアミノ酸配列を有するポリペプチド、または該アミノ酸配列中の1個以上のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン活性を有するポリペプチド。

【0046】

上記「1個以上のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン活性を有するポリペプチド」は、上記(32)記載の方法に準じて取得することができる。

(34) 上記(1)～(30)のいずれかに記載のDNAを含む組換えベクター。

【0047】

(35) 上記(1)～(30)のいずれかに記載のDNAまたは上記(34)記載の組換えベクターを宿主細胞に導入して得られる形質転換体。

(36) 宿主細胞がエバーメクチン生産菌株である、上記(35)記載の形質転換体。

【0048】

(37) 宿主細胞がストレプトミセス・アバーミチリス K2038 (FERM BP-2775) である、上記(35)または(36)記載の形質転換体。

【0049】

(38) 上記(35)～(37)のいずれかに記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコン合成酵素またはエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインポリペプチドを生成蓄積させ、該培養物から該酵素または該ドメインポリペプチドを採取することを特徴とする、該酵素または該ドメインポリペプチドの製造方法。

【0050】

(39) 上記(35)～(37)いずれかに記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを生成蓄積させ、該培養物からエバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを採取することを特徴とする、エバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンの製造方法。

【0051】

(40) 上記(35)～(37)いずれかに記載の形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを生成蓄積させ、該エバーメクチンアグリコンまたは改変されたエバーメクチンアグリコンを配糖化し、生成するエバーメクチンまたは改変されたエバーメクチンを採取することを特徴とする、エバーメクチンまたは改変されたエバーメクチンの製造方法。

【0052】

(41) 改変されたエバーメクチンが、エバーメクチン B1a からエバーメクチン B2a に改変されたエバーメクチンである、上記(40)記載の製造法。

(42) 上記(40)記載の製造方法により得られる、改変されたエバーメクチン。

(43) 上記(1)または(2)のいずれかに記載の DNA の有する塩基配列中の連続した 5～60 塩基からなる配列に相当するオリゴヌクレオチドまたは該

オリゴヌクレオチドと相補的な配列に相当するオリゴヌクレオチド。

以下、本発明を詳細に説明する。

【0053】

【発明の実施の形態】

本発明はエバーメクチンアグリコン合成酵素をコードする遺伝子群のDNA配列、すなわちエバーメクチンの基本的な構成単位であるエバーメクチンアグリコンの合成工程に関するものである。その結果、本発明は取り込まれるカルボン酸の種類、取り込まれるカルボン酸の数、縮合後の修飾反応、またそれらのあらゆる組み合わせを改変することによってDNA配列を修飾し、新規エバーメクチン関連化合物あるいは特定成分の生産を可能にする。

【0054】

1. 本発明のDNAの調製

エバーメクチンアグリコン合成酵素をコードするDNA（エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子）は、ストレプトミセス属の細菌類、例えばストレプトミセス・エバーミチリス（Streptomyces avermitilis）から単離することができる。

【0055】

エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子を単離する方法としては、特開平3-15391記載の方法、モレキュラー・クローニング第2版記載のコロニーハイブリダイゼーション法等をあげることができる。

具体的な例としては、Streptomyces avermitilisの染色体DNAを適当な制限酵素、例えばS a u 3 A Iで部分分解したものを、大腸菌内で複製可能なコスミドベクターをユニークな制限酵素部位で切断したもの、例えばB a m H Iで分解したものと連結した後、この組換えDNAで大腸菌を形質転換し、得られた形質転換株の中からエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子を保持する形質転換株をコロニーハイブリダイゼーション法で選択する方法をあげることができる。

【0056】

該方法により取得されるDNAとして、具体的には配列番号1または2に示された塩基配列を有するDNAをあげることができる。

配列番号 1 または 2 に示された塩基配列を有する DNA は、エバーメクチン B 5-0-メチル転移酵素 (aveD) をコードする遺伝子を単離する [Gene, 206, 175-180 (1998)] 際に、ポリケチド合成酵素の一部をコードする DNA 断片として偶然見いだされ、上記方法で取得されたものである。

【0057】

本発明のエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子に係わるモジュール、ドメインおよび ORF は、エリスロマイシンの 3 種のポリケチド合成酵素ドメインの配列 [Nature, 348, 176-178 (1990)、Science, 252, 675-679 (1991)、Eur. J. Biochem., 204, 39-49 (1992)] との類似性を比較することによって決定することができる。

【0058】

図 1 に、ストレプトミセス・エバーミチリスのゲノム DNA ($\sim 65 \text{ kbp}$) のエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子領域 (aveA I および aveA I I) の制限酵素地図を、予想される転写単位 (矢印) とともに示した。

ポリケチド化合物は構造的にまた機能的に多様性を有する天然有機化合物であるが、これらの化合物の有する共通の特徴は、その合成がポリケチド合成酵素と呼ばれる多機能酵素のもとで達成されることである。

【0059】

1 つのポリケチド合成酵素は基質特異性を有しており、低級脂肪酸構成単位 (初発反応以外はジカルボン酸の CoA エステルの形で利用される) の伸長、即ち、ポリケチド炭素鎖への縮合を触媒し、その反応によって生じる β 位カルボニル基を修飾する触媒活性および調節活性を有している。

【0060】

ポリケチド合成過程の基本反応である縮合反応はアシルキャリアータンパク質 (ACP)、 β ケトアシル ACP 合成酵素 (KS)、アシル転移酵素 (AT) を含む種々の触媒活性を必要とする。

縮合反応後に生じた β 位カルボニル基が多くの場合修飾を受ける。なおモジュールによってはこれらの修飾反応を受けずに次の縮合反応に利用される場合もある。

【0061】

縮合反応後に関与する β 位カルボニル基の修飾に関与する触媒活性には、 β ケトアシルACP還元酵素(KR)、脱水酵素(DH)、エノイル還元酵素(ER)が含まれる。ポリケチド鎖の生合成はチオエステラーゼ(TE)活性によってポリケチド合成酵素から切り放され終了する。

【0062】

各々の縮合過程にこれらの修飾活性のすべてあるいはいくつかが作用することによって最終産物の構造が決定される。

ストレプトミセス・エバーミチリスのエバーメクチンアグリコン合成酵素の遺伝子群(a ve A Iおよびa ve A I I)は、既に明らかにされている他のポリケチド生合成遺伝子と同様にモジュールと呼ばれる1またはそれ以上の反復単位をそれぞれ含むいくつかの転写解読枠が存在することを特徴とする。モジュールは1回の合成、すなわち1回の縮合反応およびそれに引き続く β 位カルボニル基の各種修飾反応活性をコードしている遺伝子断片と定義される。各モジュールはポリケチド合成の縮合反応に関与するACP、KS、ATならびに β 位カルボニル基修飾反応に関与するKR、DHあるいはERのすべてあるいはいくつかをコードしている。なおいずれの修飾反応ドメインも有していないモジュールも存在する。このようなモジュールをコードしているポリペプチドを合成酵素単位(SU)と呼ぶ。

【0063】

図2に、ストレプトミセス・エバーミチリスのエバーメクチンアグリコン合成酵素によって合成される6, 8aセコ-6, 8aデオキシ-5-オキソエバーメクチンアグリコンの生合成経路を示した。

開始モジュール(SU_s)は他のモジュールと違ってN末端側にアシル転移酵素(AT)活性を有していることより、PKS-1は初発反応に関与していることがわかる。モジュール9(SU₉)にはチオエステラーゼ(TE)ドメインがあることより、PKS-3はポリケチドの最後の反応に関与していることがわかる。

【0064】

ストレプトミセス・エバーミチリス由来のエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子群を含む配列決定されたDNA配列を配列番号1および配列番号2に示す。本発明のDNAには個々の多機能酵素をコードする転写読取枠（ORF）が含まれており、これらは配列番号1のヌクレオチド番号で示される、ORF 11-11916；ORF 211971-30688と、配列番号2のヌクレオチド番号で示されるORF 31-14643；ORF 414824-31419である。これらの配列によってコードされる種々のペプチドのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号3、4、5、および6に示す。

【0065】

さらに上記の各DNAには、1回の炭素鎖伸長反応に必要なすべての触媒活性を含む合成ユニットをコードするモジュールが含まれている。これらのモジュールは、配列番号1および2中の以下のヌクレオチド番号、

すなわち配列番号1中の

開始モジュール：85-1353、

モジュール1：1441-6180、

モジュール2：6256-11658、

モジュール3：12076-15147、

モジュール4：15217-19938、

モジュール5：20008-24690、

モジュール6：24781-30309、

ならびに配列番号2中の

モジュール7：100-4692、

モジュール8：4771-7818、

モジュール9：7906-14619、

モジュール10：14935-20334、

モジュール11：20413-25734、

モジュール12：25810-31125

によって表される。

【0066】

これらのモジュールによってコードされる種々の合成酵素単位 (SU) のアミノ酸配列はそれぞれ、以下のアミノ酸番号すなわち、配列番号 3 中の

開始 SU : 29-451、

SU1 : 481-2060、

SU2 : 2086-3886、

配列番号 4 中の

SU3 : 36-1059、

SU4 : 1083-2656、

SU5 : 2680-4240、

SU6 : 4271-6113、

配列番号 5 中の

SU7 : 34-1564、

SU8 : 1591-2606、

SU9 : 2636-4873、

および配列番号 6 中の

SU10 : 38-1837、

SU11 : 1864-3637、

SU12 : 3663-5434 によって示される。

【0067】

更に、エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードする DNA (サブモジュール) は以下のヌクレオチド番号によって示される：

即ち、配列番号 1 中の

開始モジュールの

ATs : 85-1032、

ACPs : 1096-1353、

【0068】

モジュール 1 の

KS1 : 1441-2742、

AT1: 3148-4068、

KR1: 5143-5676、

ACP1: 5935-6180、

【0069】

モジュール2の

KS2: 6256-7545、

AT2: 7906-8829、

DH2: 8947-9384、

KR2: 10609-11142、

ACP2: 11413-11658、

【0070】

モジュール3の

KS3: 12076-13368、

AT3: 13756-14694、

ACP3: 14902-15147、

【0071】

モジュール4の

KS4: 15217-16506、

AT4: 16917-17862、

KR4: 18886-19419、

ACP4: 19693-19938、

【0072】

モジュール5の

KS5: 20008-21297、

AT5: 21658-22584、

KR5: 23602-24138、

ACP5: 24445-24690、

【0073】

モジュール6の

KS6: 24781-26079、
AT6: 26413-27336、
DH6: 27475-27894、
KR6: 29227-29760、
ACP6: 30064-30309、

【0074】

配列番号2中の

モジュール7の

KS7: 100-1383、
AT7: 1648-2673、
KR7: 3634-4188、
ACP7: 4447-4692、

【0075】

モジュール8の

KS8: 4771-6060、
AT8: 6322-7344、
ACP8: 7573-7818、

【0076】

モジュール9の

KS9: 7906-9258、
AT9: 9676-10773、
DH9: 10885-11289、
KR9: 12547-13104、
ACP9: 13378-13659、

~~TE9: 13879-14619、~~

【0077】

モジュール10の

KS10: 14935-16224、
AT10: 16543-17565、

DH10:17689-18066、
KR10:19285-19842、
ACP10:20089-20334、

【0078】

モジュール11の

KS11:20413-21705、
AT11:21991-23019、
DH11:23149-23529、
KR11:24685-25242、
ACP11:25489-25734、

【0079】

モジュール12の

KS12:25810-27102、
AT12:27367-28392、
DH12:28516-28878、
KR12:30076-30633、
ACP12:30880-31125。

【0080】

これらサブモジュールによってコードされる種々のドメインの予測されるアミノ酸配列はそれぞれ、

配列番号3中の

ATs:29-344、
ACPs:366-451、
KS1:481-914、
AT1:1050-1356、
KR1:1715-1892、
ACP1:1979-2060、
KS2:2086-2515、
DH2:2983-3128、

KR2:3537-3714、

ACP2:3805-3886

【0081】

配列番号4中の

KS3:36-466、

AT3:596-908、

ACP3:978-1059、

KS4:1083-1512、

AT4:1653-1964、

KR4:2306-2483、

ACP4:2575-2656、

KS5:2680-3109、

AT5:32030-3538、

KR5:3878-4056、

ACP5:4159-4240、

KS6:4271-4703、

AT6:4815-5122、

DH6:5753-5930、

ACP6:6032-6113、

【0082】

配列番号5中の

KS7:34-461、

AT7:550-891、

KR7:1212-1396、

ACP7:1483-1564、

KS8:1591-2020、

AT8:2108-2448、

ACP8:2525-2606、

KS9:2636-3086、

AT9: 3226-3591、
 DH9: 3629-3763、
 KR9: 4183-4363、
 ACP9: 4460-4553、
 TE9: 4627-4873、

【0083】

配列番号6中の

KS10: 38-467、
 AT10: 574-914、
 DH10: 956-1081、
 KR10: 1488-1673、
 ACP10: 1756-1837、
 KS11: 1864-2294、
 AT11: 2390-2732、
 DH11: 2776-2902、
 KR11: 3288-3473、
 ACP11: 3556-3637、
 KS12: 3663-4093、
 AT12: 4182-4523、
 DH12: 4565-4685、
 KR12: 5085-5270、
 ACP12: 5353-5434である。

【0084】

既知のポリケチド合成酵素遺伝子の配列情報の比較から同一機能を有するドメイン間に配列の類似性が存在する。このような類似性を利用することによって新しいポリケチド合成酵素遺伝子のドメインを予測することも可能となる。

即ち、Streptomyces avermitilis由来の配列番号1または2に示された塩基配列を有するDNAから得られた上記モジュール、ドメインおよびORF情報をもとに、他のエバーメクチン生産菌由来の本発明のエバーメクチンアグリコン合成

酵素遺伝子に係わるモジュール、ドメインおよびORFを決定することができる。

【0085】

配列番号1または2に示された塩基配列を有するDNAを用い、以下の方法によりエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子を取得することができる。

配列番号1または2に示された塩基配列を有するDNAを適当な制限酵素で消化し、モレキュラー・クローニング第二版記載の方法により該DNA断片を分離・回収し、該DNA断片よりなるオリゴヌクレオチドをプローブまたはプライマーとして用いる。

【0086】

プローブの場合には、該DNA断片をジゴキシゲニン等で標識したものをを用いることが好ましい。ジゴキシゲニンによる標識にはロシュダイアグノスティック社から購入できるDIGラベリング&デテクションキット等を用いることができる。

【0087】

エバーメクチン生産菌から、モレキュラー・クローニング第二版等に記載のゲノムクローニングまたはcDNAクローニング法を用いてライブラリーを作製する。

該ライブラリーより、上記で作製したプローブとクロスハイブリダイゼーションするクローン（コロニー）を選抜し、該クローンよりモレキュラー・クローニング第二版に記載の方法に従いプラスミドを抽出し、該プラスミドよりエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子を取得することができる。また、該方法によりエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNA（サブモジュール）およびモジュールを取得することができる。

【0088】

あるいは、上記ライブラリーおよび上記で作製したプライマーを用いて、直接PCR増幅することにより、エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子、サブモジュールおよびモジュールを取得することができる。

上記において、抽出されたプラスミドにエバーメクチンアグリコン合成酵素を

コードする部分断片DNAしか存在しない場合には、抽出されたプラスミドを適当な制限酵素、例えば B a m H I で消化することにより、これらプラスミドの制限酵素地図を常法に従い作成する。

【0089】

制限酵素地図から、いくつかのクローンに共通して存在する制限酵素断片を見出し、オーバーラップしている部分でクローン化断片をつなぎ合わせることでエバーメクチンポリケチド合成酵素全体をコードするDNAを含むDNAの制限酵素地図を作成することができ、エバーメクチンポリケチド合成酵素をコードするDNAを取得することができる。

【0090】

エバーメクチンポリケチド合成酵素をコードするDNAの塩基配列は、通常用いられる塩基配列解析方法、例えばジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977)] あるいは373A・DNAシーケンサー (パーキン・エルマー社製) 等の塩基配列分析装置を用いて分析することにより決定することができる。

【0091】

具体的には、2本鎖プラスミドDNAを種々の配列特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いたサイクルシーケンス反応の鋳型として直接用いるか、あるいは、DNA断片を細分化し、バクテリオファージM13にランダムにそして各断片が一部重複したライブラリーまたはプラスミドベクターを用いDNA断片の末端部分から順次欠失を導入した重複ライブラリーを作製し、ついで個々の組換えDNA断片をベクターの配列に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いてDNA配列を決定することができる。サイクルシーケンス反応で得られた蛍光標識反応物はDNAシーケンサー (例えば、LiCor社製のModel 4000L) を用いて分析し得る。

【0092】

また、決定されたDNAの塩基配列に基づいて、パーセプティブ・バイオシステムズ社製8905型DNA合成装置等を用いて化学合成することにより目的とするDNAを調製することもできる。

得られた塩基配列データの整理、編集および解析は既存のソフトウェア、例えば、ソフトウェア開発社製 Genetyx™ を用いて行うことができる。

【0093】

上述の方法で取得した本発明の DNA および DNA 断片を用い、常法により本発明の DNA の一部の配列を有するアンチセンス・オリゴヌクレオチド、センス・オリゴヌクレオチド等のオリゴヌクレオチド、あるいは RNA を含むオリゴヌクレオチドを調製することができる。また、上記で得られた DNA 配列情報をもとに、上記の DNA 合成機を用いて、これらオリゴヌクレオチドを合成することができる。

【0094】

該オリゴヌクレオチドとしては、上記 DNA の有する塩基配列中の連続した 5 ～ 60 塩基と同じ配列を有する DNA または該 DNA と相補的な配列を有する DNA をあげることができる。またこれら DNA と相補的な配列を有する RNA も本発明のオリゴヌクレオチドである。

【0095】

該オリゴヌクレオチドとして、例えば、配列番号 1 または 2 で表される塩基配列中の連続した 5 ～ 60 塩基と同じ配列を有する DNA または該 DNA と相補的な配列を有する DNA をあげることができる。センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとして用いる場合には、両者の融解温度 (T_m) および塩基数が極端に変わることのない上記記載のオリゴヌクレオチドが好ましい。

【0096】

具体的には、配列番号 9 ～ 14 に示された塩基配列を有するオリゴヌクレオチドをあげることができる。

更に、これらオリゴヌクレオチドの誘導体（以下、誘導体オリゴヌクレオチドという）も本発明のオリゴヌクレオチドとして利用することができる。

【0097】

誘導体オリゴヌクレオチドとしては、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がホスフロチオエート結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合が N 3' - P 5' ホスホアミデート

結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリボースとリン酸ジエステル結合がペプチド核酸結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5プロピニルウラシルで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5チアゾールウラシルで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のシトシンがC-5プロピニルシトシンで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のシトシンがフェノキサジン修飾シトシン (phenoxazine-modified cytosine) で置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリボースが2'-O-プロピルリボースで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、あるいはオリゴヌクレオチド中のリボースが2'-メトキシエトキシリボースで置換された誘導体オリゴヌクレオチド等をあげることができる〔細胞工学, 16, 1463 (1997)〕。

【0098】

2. 本発明のポリペプチドの調製

本発明のポリペプチドは、モレキュラー・クローニング第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー等に記載された方法等を用い、例えば以下の方法により、上記1. に記載の方法により取得した本発明のDNAを宿主細胞中で発現させて、製造することができる。

【0099】

本発明のDNAをもとにして、必要に応じて、本発明のポリペプチドをコードする部分を含む適当な長さのDNA断片を調製する。また、該ポリペプチドをコードする部分の塩基配列を、宿主の発現に最適なコドンとなるように、塩基を置換することにより、該ポリペプチドの生産率を向上させることができる。

【0100】

該DNA断片を適当な発現ベクターのプロモーターの下流に挿入することにより、組換えベクターを作製する。

該組換えベクターを、該発現ベクターに適合した宿主細胞に導入することにより、本発明のポリペプチドを生産する形質転換体を得ることができる。

【0101】

宿主細胞としては、細菌、酵母、動物細胞、昆虫細胞、植物細胞等、目的とする遺伝子を発現できるものであればいずれも用いることができる。

発現ベクターとしては、上記宿主細胞において自立複製可能ないしは染色体中への組込が可能で、本発明のDNAを転写できる位置にプロモーターを含有しているものが用いられる。

【0102】

細菌等の原核生物を宿主細胞として用いる場合は、本発明のポリペプチド遺伝子発現ベクターは原核生物中で自立複製可能であると同時に、プロモーター、リボソーム結合配列、本発明のDNA、転写終結配列、より構成された組換え体DNAであることが好ましい。プロモーターを制御する遺伝子が含まれていてもよい。

【0103】

発現ベクターとしては、pBTrp2、pBTac1、pBTac2（いずれもベーリンガーマンハイム社製）、pKK233-2（ファルマシア社製）、pGEX（ファルマシア社製）、pSE280（インビトロジェン社製）、pGEMEX-1（プロメガ社製）、pQE-8（キアゲン社製）、pQE-9（キアゲン社製）、pQE-70（キアゲン社製）、pQE-60（キアゲン社製）、pET-3（ノバジェン社製）、pET-11a（ノバジェン社製）、pKYP10（特開昭58-110600）、pKYP200 [Agric. Biol. Chem., 48, 669 (1984)]、pLSA1 [Agric. Biol. Chem., 53, 277 (1989)]、pGEL1 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4306 (1985)]、pBluescriptII SK+（ストラタジーン社製）、pBluescriptII SK(-)（ストラタジーン社製）、pTrS30 [大腸菌JM109/pTrS30(FERM BP-5407)より調製]、pTrS32 [大腸菌JM109/pTrS32(FERM BP-5408)より調製]、pUC19 [Gene, 33, 103 (1985)]、pSTV28(宝酒造社製)、pUC118 (宝酒造社製)、pPA1 (特開昭63-233798)、pKC30 (Rosenberg et al., 1983, in "Methods in Enzymology," Vol. 101, pp. 123-138, Academic Press, San Diego)、pKK223-3（ファルマシア社製）、pDR540（ファルマシア社製）、pRIT2T（ファルマシア社製）、ptrc99a [Gene, 69, 301 (1988)]、等を例示することができる。

【0104】

プロモーターとしては、大腸菌等の宿主細胞中で発現できるものであればいかなるものでもよい。例えば、trpプロモーター (P_{trp})、lacプロモーター (P_{lac})、 P_L プロモーター、 P_R プロモーター、 P_{SE} プロモーター等の、大腸菌やファージ等に由来するプロモーター、 $SPO1$ プロモーター、 $SPO2$ プロモーター、 $penP$ プロモーター等をあげることができる。また P_{trp} を2つ直列させたプロモーター ($P_{trp} \times 2$)、tacプロモーター、lacT7プロモーター、let Iプロモーターのように人為的に設計改変されたプロモーター等も用いることができる。

【0105】

リボソーム結合配列であるシャイン-ダルガノ (Shine-Dalgarno) 配列と開始コドンとの間を適当な距離 (例えば6~18塩基) に調節したプラスミドを用いることが好ましい。

本発明の組換え体DNAにおいては、本発明のDNAの発現には転写終結配列は必ずしも必要ではないが、構造遺伝子の直下に転写終結配列を配置することが好ましい。

【0106】

原核生物としては、エシェリヒア属、セラチア属、バチルス属、ブレヴィバクテリウム属、コリネバクテリウム属、ミクロバクテリウム属、シュードモナス属等に属する微生物、例えば、Escherichia coli XL1-Blue、Escherichia coli XL2-Blue、Escherichia coli DH1、Escherichia coli MC1000、Escherichia coli KY 3276、Escherichia coli W1485、Escherichia coli JM109、Escherichia coli H B101、Escherichia coli No.49、Escherichia coli W3110、Escherichia coli N Y49、Serratiaficaria、Serratiafonticola、Serratialiquefaciens、Serratiam arcscens、Bacillussubtilis、Bacillusamyloliquefaciens、Brevibacteriumammoniagenes、Brevibacteriumimmariophilum ATCC14068、Brevibacteriumsaccharolyticum ATCC14066、Corynebacterium glutamicum ATCC13032、Corynebacterium glutamicum ATCC14067、Corynebacterium glutamicum ATCC13869、Corynebacterium acetoacidophilum ATCC13870、Microbacteriumammoniophilum ATCC15354

、Pseudomonas sp. D-0110等をあげることができる。

【0 1 0 7】

組換え体DNAの導入方法としては、上記宿主細胞へDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、カルシウムイオンを用いる方法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69, 2110 (1972)〕、プロトプラスト法（特開昭63-2483942号公報）、エレクトロポレーション法〔Nucleic Acids Research, 16, 6127 (1988)〕等をあげることができる。

【0 1 0 8】

酵母菌株を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、YE p13 (ATCC37115)、YEp24 (ATCC37051)、YCp50 (ATCC37419)、pHS19、pHS15、pG-1、pXT1（ストラタジーン社製）、pSG5（ストラタジーン社製）、pSVK3（ファルマシア社製）、pBPV、pMSG（ファルマシア社製）、pSVL SV40（ファルマシア社製）等を用いることができる。

【0 1 0 9】

プロモーターとしては、酵母菌株中で発現できるものであればいずれのものを用いてもよく、例えば、PH05プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーター、GPDプロモーター、AOX1プロモーター、gal 1プロモーター、gal 10プロモーター、ヒートショックポリペプチドプロモーター、MF α 1プロモーター、CUP 1プロモーター等のプロモーターをあげることができる。

【0 1 1 0】

宿主細胞としては、サッカロマイセス属、シゾサッカロマイセス属、クルイベロミセス属、トリコスポロン属、シワニオミセス属、ピチア属等に属する酵母菌株をあげることができ、具体的には、Saccharomyces cerevisiae、Schizosaccharomyces pombe、Kluyveromyces lactis、Trichosporon pullulans、Schwanniomyces alluvius、Pichiapastoris等をあげることができる。

組換え体DNAの導入方法としては、酵母にDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、エレクトロポレーション法〔Methods in Enzymol., 194, 182 (1990)〕、スフェロプラスト法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 4889 (1984)〕、酢酸リチウム法〔J. Bacteriol., 153, 163 (1983)〕、Pro

c. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929 (1978)等をあげることができる。

【0111】

動物細胞を宿主として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、pcDNA1、pcDM8（フナコシ社より市販）、pAGE107（特開平3-22979号公報）、pAS3-3（特開平2-227075号公報）、pCDM8 [Nature, 329, 840 (1987)]、pcDNA1/Amp（インビトロジェン社製）、pREP4（インビトロジェン社製）、pAGE103 [J. Biochem, 101, 1307 (1987)]、pAGE210、pAMo、pAMoA等を用いることができる。

【0112】

プロモーターとしては、動物細胞中で発現できるものであればいずれも用いることができ、例えば、サイトメガロウイルス（CMV）のIE（immediate early）遺伝子のプロモーター、SV40の初期プロモーターあるいはメタロチオネインのプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、ヒートショックプロモーター、SR α プロモーター等をあげることができる。また、ヒトCMVのIE遺伝子のエンハンサーをプロモーターと共に用いてもよい。

【0113】

宿主細胞としては、マウス・ミエローマ細胞、ラット・ミエローマ細胞、マウス・ハイブリドーマ細胞、ヒトの細胞であるナマルバ（Namalwa）細胞またはNamalwa KJM-1細胞、ヒト胎児腎臓細胞、ヒト白血病細胞、アフリカミドリザル腎臓細胞、チャイニーズ・ハムスターの細胞であるCHO細胞、HBT5637（特開昭63-299）等をあげることができる。

【0114】

マウス・ミエローマ細胞としては、SP2/0、NS0等、ラット・ミエローマ細胞としてはYB2/0等、ヒト胎児腎臓細胞としてはHEK293(ATCC: CRL-1573)、293等、ヒト白血病細胞としては、BALL-1等、アフリカミドリザル腎臓細胞としてはCOS-1、COS-7等をあげることができる。

【0115】

組換え体DNAの導入方法としては、動物細胞にDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、エレクトロポレーション法 [Cytotechnology, 3, 133 (1990)]、リン酸カルシウム法（特開平2-227075号公報）、リポ

フェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)]、Virology, 52, 456 (1973)に記載の方法等をあげることができる。

【 0 1 1 6 】

昆虫細胞を宿主として用いる場合には、例えばBaculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Company, New York (1992)、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、Molecular Biology, A Laboratory Manual, Bio/Technology, 6, 47 (1988)等に記載された方法によって、ポリペプチドを発現することができる。

【 0 1 1 7 】

即ち、組換え遺伝子導入ベクターおよびバキュロウイルスを昆虫細胞に共導入して昆虫細胞培養上清中に組換えウイルスを得た後、さらに組換えウイルスを昆虫細胞に感染させ、ポリペプチドを発現させることができる。

該方法において用いられる遺伝子導入ベクターとしては、例えば、pVL1392、pVL1393、pBlueBacIII (ともにインビトロジェン社製)等をあげることができる。

【 0 1 1 8 】

バキュロウイルスとしては、例えば、夜盗蛾科昆虫に感染するウイルスであるアウトグラフィア・カリフォルニカ・ヌクレアー・ポリヘドロシス・ウイルス (Autographa californica nuclear polyhedrosis virus) 等を用いることができる。

【 0 1 1 9 】

昆虫細胞としては、Spodopterafrugiperdaの卵巣細胞、Trichoplusianiの卵巣細胞、カイコ卵巣由来の培養細胞等を用いることができる。

Spodopterafrugiperdaの卵巣細胞としてはSf9、Sf21 (バキュロウイルス・イクスプレッション・ベクターズ・ラボラトリー・マニュアル) 等、Trichoplusianiの卵巣細胞としてはHigh 5、BTI-TN-5B1-4 (インビトロジェン社製) 等、カイコ卵巣由来の培養細胞としてはBombyxmori N4等をあげることができる。

【 0 1 2 0 】

組換えウイルスを調製するための、昆虫細胞への上記組換え遺伝子導入ベクターと上記バキュロウイルスの共導入方法としては、例えば、リン酸カルシウム法

(特開平2-227075号公報)、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)] 等をあげることができる。

【0121】

植物細胞を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、Tiプラスミド、タバコモザイクウイルスベクター等をあげることができる。

プロモーターとしては、植物細胞中で発現できるものであればいずれのものをを用いてもよく、例えば、カリフラワーモザイクウイルス (CaMV) の35Sプロモーター、イネアクチン1プロモーター等をあげることができる。

【0122】

宿主細胞としては、タバコ、ジャガイモ、トマト、ニンジン、ダイズ、アブラナ、アルファルファ、イネ、コムギ、オオムギ等の植物細胞等をあげることができる。

組換えベクターの導入方法としては、植物細胞にDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、アグロバクテリウム (*Agrobacterium*)

(特開昭59-140885号公報、特開昭60-70080号公報、W094/00977)、エレクトロポレーション法 (特開昭60-251887号公報)、パーティクルガン (遺伝子銃) を用いる方法 (特許第2606856号、特許第2517813号) 等をあげることができる。

【0123】

遺伝子の発現方法としては、直接発現以外に、モレキュラー・クローニング第2版に記載されている方法等に準じて、分泌生産、融合ポリペプチド発現等を行うことができる。酵母、動物細胞、昆虫細胞または植物細胞により発現させた場合には、糖あるいは糖鎖が付加されたポリペプチドを得ることができる。

【0124】

以上のようにして得られる形質転換体を培地に培養し、培養物中に本発明のポリペプチドを生成蓄積させ、該培養物から採取することにより、本発明のポリペプチドを製造することができる。

本発明の形質転換体を培地に培養する方法は、宿主の培養に用いられる通常の方法に従って行うことができる。

【0125】

大腸菌等の原核生物あるいは酵母等の真核生物を宿主として得られた形質転換体を培養する培地としては、該生物が資化し得る炭素源、窒素源、無機塩類等を含有し、形質転換体の培養を効率的に行える培地であれば天然培地、合成培地のいずれを用いてもよい。

【0126】

炭素源としては、該生物が資化し得るものであればよく、グルコース、フラクトース、スクロース、これらを含む糖蜜、デンプンあるいはデンプン加水分解物等の炭水化物、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、エタノール、プロパノール等のアルコール類等を用いることができる。

【0127】

窒素源としては、アンモニア、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、リン酸アンモニウム等の無機酸もしくは有機酸のアンモニウム塩、その他の含窒素化合物、並びに、ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーンスチープリカー、カゼイン加水分解物、大豆粕および大豆粕加水分解物、各種発酵菌体、およびその消化物等を用いることができる。

【0128】

無機物としては、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウム等を用いることができる。

培養は、通常振盪培養または深部通気攪拌培養等の好気的条件下で行う。培養温度は15～40℃がよく、培養時間は、通常5時間～7日間である。培養中pHは3.0～9.0に保持する。pHの調整は、無機または有機の酸、アルカリ溶液、尿素、炭酸カルシウム、アンモニア等を用いて行う。

【0129】

また、培養中に必要に応じて、アンピシリンやテトラサイクリン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

プロモーターとして誘導性のプロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときには、必要に応じてインデューサーを培地に添加しても

よい。例えば、lacプロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはイソプロピル- β -D-チオガラクトピラノシド等を、trpプロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはインドールアクリル酸等を培地に添加してもよい。

【0130】

動物細胞を宿主として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されているRPMI1640培地 [The Journal of the American Medical Association, 199, 519 (1967)]、EagleのMEM培地 [Science, 122, 501 (1952)]、DMEM培地 [Virology, 8, 396 (1959)]、199培地 [Proceeding of the Society for the Biological Medicine, 73, 1 (1950)] またはこれら培地に牛胎児血清等を添加した培地等を用いることができる。

【0131】

培養は、通常pH 6~8、25~40℃、5%CO₂存在下等の条件下で1~7日間行う。

また、培養中必要に応じて、カナマイシン、ペニシリン、ストレプトマイシン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

【0132】

昆虫細胞を宿主として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されているTNM-FH培地 [ファーミンジェン社製]、Sf-900 II SFM培地 (ライフ・テクノロジーズ社製)、ExCell400、ExCell405 [いずれもJRHバイオサイエンス社製]、Grace's Insect Medium [Nature, 195, 788 (1962)] 等を用いることができる。

【0133】

培養は、通常pH 6~7、25~30℃等の条件下で1~5日間行う。

また、培養中必要に応じて、ゲンタマイシン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

植物細胞を宿主として得られた形質転換体は、細胞として、または植物の細胞や器官に分化させて培養することができる。該形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されているムラシゲ・アンド・スクーグ(MS)培地、ホワイト(Whi

te)培地、またはこれら培地にオーキシン、サイトカイニン等、植物ホルモンを添加した培地等を用いることができる。

【0134】

培養は、通常 pH 5～9、20～40℃の条件下で3～60日間行う。

また、培養中必要に応じて、カナマイシン、ハイグロマイシン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

上記のとおり、本発明のポリペプチドをコードするDNAを組み込んだ組換え体ベクターを保有する微生物、動物細胞、あるいは植物細胞由来の形質転換体を、通常の培養方法に従って培養し、該ポリペプチドを生成蓄積させ、該培養物より該ポリペプチドを採取することにより、該ポリペプチドを製造することができる。

【0135】

本発明のポリペプチドの生産方法としては、宿主細胞内に生産させる方法、宿主細胞外に分泌させる方法、あるいは宿主細胞外膜上に生産させる方法があり、使用する宿主細胞や、生産させるポリペプチドの構造を変えることにより、該方法を選択することができる。

【0136】

本発明のポリペプチドが宿主細胞内あるいは宿主細胞外膜上に生産される場合、ポールソンらの方法[J. Biol. Chem., 264, 17619 (1989)]、ロウらの方法[Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 86, 8227 (1989)、Genes Develop., 4, 1288 (1990)]、または特開平05-336963、特開平06-823021号公報等に記載の方法を準用することにより、該ポリペプチドを宿主細胞外に積極的に分泌させることができる。

【0137】

すなわち、遺伝子組換えの手法を用いて、本発明のポリペプチドの活性部位を含むポリペプチドの手前にシグナルペプチドを付加した形で発現させることにより、本発明のポリペプチドを宿主細胞外に積極的に分泌させることができる。

【0138】

また、特開平2-227075号公報に記載されている方法に準じて、ジヒドロ葉酸還

元酵素遺伝子等を用いた遺伝子増幅系を利用して生産量を上昇させることもできる。

さらに、遺伝子導入した動物または植物の細胞を再分化させることにより、遺伝子が導入された動物個体（トランスジェニック非ヒト動物）または植物個体（トランスジェニック植物）を造成し、これらの個体を用いて本発明のポリペプチドを製造することもできる。

【0139】

形質転換体が動物個体または植物個体の場合は、通常の方法に従って、飼育または栽培し、該ポリペプチドを生成蓄積させ、該動物個体または植物個体より該ポリペプチドを採取することにより、該ポリペプチドを製造することができる。

【0140】

動物個体を用いて本発明のポリペプチドを製造する方法としては、例えば公知の方法 [American Journal of Clinical Nutrition, 63, 639S (1996)、American Journal of Clinical Nutrition, 63, 627S (1996)、Bio/Technology, 9, 830 (1991)] に準じて遺伝子を導入して造成した動物中に本発明のポリペプチドを生産する方法があげられる。

【0141】

動物個体の場合は、例えば、本発明のポリペプチドをコードするDNAを導入したトランスジェニック非ヒト動物を飼育し、該ポリペプチドを該動物中に生成・蓄積させ、該動物中より該ポリペプチドを採取することにより、該ポリペプチドを製造することができる。該動物中の生成・蓄積場所としては、例えば、該動物のミルク（特開昭63-309192号公報）、卵等をあげることができる。この際に用いられるプロモーターとしては、動物で発現できるものであればいずれも用いることができるが、例えば、乳腺細胞特異的なプロモーターである α カゼインプロモーター、 β カゼインプロモーター、 β ラクトグロブリンプロモーター、ホエー酸性プロテインプロモーター等が好適に用いられる。

【0142】

植物個体を用いて本発明のポリペプチドを製造する方法としては、例えば本発明のポリペプチドをコードするDNAを導入したトランスジェニック植物を公知

の方法〔組織培養，20（1994）、組織培養，21（1995）、Trends in Biotechnology, 15, 45（1997）〕に準じて栽培し、該ポリペプチドを該植物中に生成・蓄積させ、該植物中より該ポリペプチドを採取することにより、該ポリペプチドを生産する方法があげられる。

【0143】

本発明の形質転換体により製造されたポリペプチドを単離・精製する方法としては、通常の酵素の単離、精製法を用いることができる。

例えば、本発明のポリペプチドが、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し、水系緩衝液にけん濁後、超音波破碎機、フレンチプレス、マントンガウリンホモゲナイザー、ダイノミル等により細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。

【0144】

該無細胞抽出液を遠心分離することにより得られる上清から、通常の酵素の単離精製法、即ち、溶媒抽出法、硫酸等による塩析法、脱塩法、有機溶媒による沈殿法、ジエチルアミノエチル（DEAE）セファロース、DIAION HPA-75（三菱化成社製）等レジンを用いた陰イオン交換クロマトグラフィー法、S-Sepharose FF（Pharmacia社製）等のレジンを用いた陽イオン交換クロマトグラフィー法、ブチルセファロース、フェニルセファロース等のレジンを用いた疎水性クロマトグラフィー法、分子篩を用いたゲルろ過法、アフィニティークロマトグラフィー法、クロマトフォーカシング法、等電点電気泳動等の電気泳動法等の手法を単独あるいは組み合わせて用い、精製標品を得ることができる。

【0145】

また、該ポリペプチドが細胞内に不溶体を形成して発現した場合は、同様に細胞を回収後破碎し、遠心分離を行うことにより得られた沈殿画分より、通常の方法により該ポリペプチドを回収後、該ポリペプチドの不溶体をポリペプチド変性剤で可溶化する。

【0146】

該可溶化液を、ポリペプチド変性剤を含まないあるいはポリペプチド変性剤の濃度がポリペプチドが変性しない程度に希薄な溶液に希釈、あるいは透析し、該

ポリペプチドを正常な立体構造に構成させた後、上記と同様の単離精製法により精製標品を得ることができる。

【0 1 4 7】

本発明のポリペプチドあるいはその糖修飾体等の誘導体が細胞外に分泌された場合には、培養上清に該ポリペプチドあるいはその糖鎖付加体等の誘導体を回収することができる。

即ち、該培養物を上記と同様の遠心分離等の手法により処理することにより可溶性画分を取得し、該可溶性画分から、上記と同様の単離精製法を用いることにより、精製標品を得ることができる。

【0 1 4 8】

このようにして取得されるポリペプチドとして、例えば、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをあげることができる。

また、本発明のポリペプチドを他のタンパク質との融合タンパク質として生産し、融合したタンパク質に親和性をもつ物質を用いたアフィニティークロマトグラフィーを利用して精製することもできる。例えば、ロウらの方法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 8227 (1989)、Genes Develop., 4, 1288 (1990)]、特開平05-336963号公報、特開平06-823021号公報に記載の方法に準じて、本発明のポリペプチドをプロテイン A との融合タンパク質として生産し、イムノグロブリン G を用いるアフィニティークロマトグラフィーにより精製することができる。

【0 1 4 9】

また、本発明のポリペプチドを F l a g ペプチドとの融合タンパク質として生産し、抗 F l a g 抗体を用いるアフィニティークロマトグラフィーにより精製することができる [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 8227 (1989)、Genes Develop., 4, 1288 (1990)]。更に、該ポリペプチド自身に対する抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィーで精製することもできる。

【0 1 5 0】

上記で取得されたポリペプチドのアミノ酸情報を基に、F m o c 法（フルオレニルメチルオキシカルボニル法）、t B o c 法（t-ブチルオキシカルボニル法）等の化学合成法により、本発明のポリペプチドを製造することができる。また

、Advanced ChemTech社、パーキン・エルマー社、Pharmacia社、Protein Technology Instrument社、Synthecell-Vega社、PerSeptive社、島津製作所等のペプチド合成機を利用して化学合成することもできる。

【0151】

3. エバーメクチンアグリコンまたはエバーメクチンの製造

エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子、モジュール、あるいはサブモジュールを含有する上記2. で取得した形質転換体を培地に培養し、培養物中にエバーメクチンアグリコンを生成蓄積させ、該培養物からエバーメクチンアグリコンを採取することによりエバーメクチンアグリコンを製造することができる。

【0152】

形質転換体を取得するために用いる宿主にエバーメクチンを生産することが可能な場合には、該宿主にエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子、モジュール、あるいはサブモジュールを導入して得られるいずれの形質転換体においても、効率良くエバーメクチンアグリコンあるいはエバーメクチンを製造することができる。該方法により得られる形質転換体は、宿主よりも効率よくエバーメクチンアグリコンあるいはエバーメクチンを製造することができる。

【0153】

形質転換体を取得するために用いる宿主がエバーメクチンを生産することができない場合には、該宿主にエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子を導入することにより、エバーメクチンアグリコンを製造することのできる形質転換体を取得することができる。

【0154】

エバーメクチンあるいはエバーメクチンアグリコンの製造における、上記形質転換体の培養は、上記2. の培養法に準じて行うことができる。

公知のエバーメクチンは2個の糖残基がグリコシド結合した1-6員環のマクロサイクリックラクトンである。エバーメクチンアグリコンをエバーメクチンに変換する方法は、当該技術分野でよく知られており、例えば、J. Bacteriol., 175, 2552-2563 (1993)記載の方法によりエバーメクチンアグリコンを配糖化することによりエバーメクチンに変換することができる。

【0155】

4. 改変したエバーメクチンアグリコンまたはエバーメクチンの製造

エバーメクチンアグリコンは、エバーメクチンアグリコン合成酵素による低級脂肪酸構成単位（初発反応以外はジカルボン酸のC o Aエステル形で利用される）の伸長、即ち、ポリケチド炭素鎖への縮合、その反応によって生じる β 位カルボニル基の修飾により生成される。

【0156】

上述のように、エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子は、モジュールより構成されており、モジュールはエバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNA（サブモジュール）よりなる。

サブモジュールはポリケチド合成の縮合反応に関与するACP、KS、ATならびに β 位カルボニル基修飾反応に関与するKR、DHまたはERをコードしている。

【0157】

従って、上記1.において決定されたエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子の塩基配列情報を基に、サブモジュールを修飾することにより、アグリコン部分の炭素鎖の大きさ、縮合過程の β 位炭素の官能基を変化させることが可能である。

【0158】

また、サブモジュールを選択的に不活化することにより、予測可能な新規エバーメクチンあるいは特定の成分のみを生じさせることができる。

具体的な例としては、エバーメクチンB1aおよびB2a生産菌株であるStreptomyces avermitilis K2038のエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子のサブモジュールDH2領域を不活性型（脱水酵素活性の消失）のサブモジュールに置換、あるいは変換することにより、エバーメクチンB-2-aのみを生産する菌株にすることが可能である。

【0159】

サブモジュールDH2領域を不活性型のサブモジュールへの置換、あるいは変換する方法としては、例えば、上記菌株のサブモジュールDH2を配列番号7に

示される塩基配列となるように、モレキュラー・クローニング第二版等に記載の、常法により相同組換えによる置換、あるいは変換をおこなう方法をあげることができる。

【0160】

上記の方法で取得された、改変したエバーメクチンアグリコンを生産可能となった菌株を用い、通常のエバーメクチンの製造法に準じて、改変したエバーメクチンアグリコンまたは改変したエバーメクチンを製造し、取得することができる。

以下の実施例は単に例示のためのものであって、先に明確に記載されている本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0161】

【実施例】

<実施例1> ストレプトミセス・アバーミチリスのエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子の塩基配列の決定

ストレプトミセス・アバーミチリス K2033 (米国特許第5206155号、FERM BP-2773) 由来のエバーメクチンアグリコン合成酵素をコードするDNAの塩基配列を、以下のように決定した。

【0162】

エバーメクチンB5-O-メチル転移酵素 (aveD) をコードする遺伝子を単離する [Gene, 206, 175-180 (1998)] 際に、同時に取得されたエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子 (aveAI および aveAII) の断片を含むプラスミドより、エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子内の、連続的あるいはオーバーラップしているDNA断片をサブクローニングし、これらサブクローン中の挿入DNA断片の塩基配列を決定した。

【0163】

即ち、図1に示した aveAI および aveAII の BamHI 制限酵素地に示された、3.4 kbp、2.0 kbp、0.5 kbp、6.8 kbp、7.0 kbp、7.8 kbp、3.7 kbp、4.8 kbp、1.3 kbp、2.4 kbp、0.7 kbp、1.0 kbp、5.4 kbp、2.5 kbp、1.9 kbp、0.1 kbp、7.0 kbp、3.1 kbp、4.7 kbp、および1.3

k b p の B a m H I 処理断片をサブクローンし、これらサブクローン中の挿入 D N A 断片をエキソヌクレアーゼ I I I および S 1 ヌクレアーゼで段階的な欠失断片を調製した後、蛍光標識プライマーを用いたサイクルシーケンス反応を行い、それぞれの欠失断片の塩基配列を決定することにより a v e A I および a v e A I I の全塩基配列を決定した。a v e A I は配列番号 1 に示す塩基配列を、a v e A I I は配列番号 2 に示す塩基配列を有していた。

【0164】

＜実施例 2＞ モジュール 2 内の脱水ドメインの塩基配列修飾によるエバーメクチン B 2 a の単一生産

ストレプトミセス・エバーミチリス K 2 0 3 8 (F E R M B P - 2 7 7 5) はエバーメクチン B 1 a および B 2 a を生産する。

【0165】

実施例 1 で取得され、塩基配列の決定された該エバーメクチン生産菌のエバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子情報（配列番号 1 および 2）より、図 2 に示された生合成経路でエバーメクチンが生合成されることが明白となった。

エバーメクチン B 1 a とエバーメクチン B 2 a の違いは、エバーメクチン B 1 a のアグリコン部分の 2 2, 2 3 位が二重結合となっているのに対し、エバーメクチン B 2 a は 2 2, 2 3 位が単結合で 2 3 位に水酸基を有する点のみである。

【0166】

上記で解明されたエバーメクチン生合成経路より、エバーメクチン B 1 a のアグリコン部分の 2 2, 2 3 位の二重結合の形成には S U 2 のバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン D H (D H 2) が関わっており、S U 1 0 のバーメクチンアグリコン合成酵素ドメイン D H (D H 1 0) は脱水酵素活性を有しないことがわかった。

【0167】

D H 2 を D H 1 0 のように脱水酵素活性を有しないドメインに変換することによりエバーメクチン B 2 a のみを生産する菌株を取得可能と考え、以下の方法で脱水酵素活性を有しない D H 2 を作製した。

実施例 1 で取得したバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子には 6 種類の D H

ドメインが存在する (DH2、DH6、DH9、DH10、DH11、DH11 および DH12)。これらドメインの塩基配列を比較した結果、脱水酵素に共通なコンセンサス配列において、DH10は他のDHドメインと明確な差が認められた。

【0168】

即ち、エバーメクチンアグリコン形成に直接関与している、DH2、DH6、DH9、DH11およびDH12のアミノ酸配列にはHXXXGXXXXPあるいはHXXXGXXXXS (Hはヒスチジン、Gはグリシン、Pはプロリン、Sはセリンを表わし、Xは不特定アミノ酸を表わす) からなるコンセンサス配列が認められたがDH10の相当する部分はYXXXGXXXXS (Yはチロシンを示し、X、GおよびSは上記と同義) であった。

【0169】

したがって、N末端側のH (His) をY (Tyr) に置換することにより脱水酵素活性を消失させることができると考えた。

DH2のコンセンサス部分の配列-His-Ala-Val-Gly-Gly-Thr-Val-Leu-Leu-Ser- (配列番号3記載のアミノ酸番号3037から3046番目の配列) のうちN末端側の-His-Ala-のアミノ酸配列を、DH10の相当な部分 (配列番号6記載のアミノ酸番号1008番目から1017番目の配列) の-Tyr-Glu-に置換するような塩基配列を有するDNAを構築した。即ち、DH2ドメインのDNA配列 5'-CAT GCC-3' (配列番号1内の9109番目から9114番目の配列) を5'-TAC GAG-3' に、以下の方法で置換した。

【0170】

DH2ドメインを含むaveAI領域のDNA断片を制限酵素 SmaI で消化し、配列番号1ヌクレオチド番号7869-10196に記載の2327bpの SmaI断片をベクタープラスミドpUC19の SmaI 部位にクローニングした。

【0171】

得られた組換えプラスミドに、Taq DNAポリメラーゼ緩衝液、dATP、dGTP、dCTP、dTTP、およびTaq DNAポリメラーゼを加えた後2つに分け

た。

一方に配列番号 9 に示された塩基配列を有するプライマー（配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 9098-9127 に相当）および配列番号 10 に示された塩基配列を有するアンチセンスプライマー（配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 9193-9222 のアンチセンスに相当）を添加した。

【0172】

もう一方には、配列番号 11 に示された塩基配列を有するアンチセンスプライマー（配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 9098-9127 のアンチセンスに相当）および配列番号 12 に示された塩基配列を有するプライマー（配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 8948-8977 の配列に相当）を添加した。

【0173】

添加後、それぞれを 96℃ で 5 分間処理した後、98℃ 15 秒、68℃ 30 秒の反応を 1 サイクルとして 5～10 サイクル繰り返した。

反応後、それぞれにエキソヌクレアーゼ I およびアルカリフォスファターゼを加え、37℃ で 15 分間反応させた後、80℃ で 10 分間処理して両酵素を失活させた。

【0174】

酵素を失活させた後、それぞれの反応液に、Taq DNA ポリメラーゼ緩衝液、dATP、dGTP、dCTP、dTTP、配列番号 12 に記載の塩基配列を有するプライマー（配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 8948-8977 に相当）、配列番号 10 に記載の塩基配列を有するアンチセンスプライマー（配列番号 1 記載のヌクレオチド番号 9193-9222 のアンチセンス配列に相当）および Taq DNA ポリメラーゼを加え、96℃ で 5 分間処理した後、98℃ 15 秒、68℃ 30 秒の反応を 1 サイクルとして、25 サイクル繰り返した。

【0175】

反応後、該反応液にエキソヌクレアーゼ I およびアルカリフォスファターゼを加え、37℃ で 15 分間反応させた後、80℃ で 10 分間処理して酵素を失活させた。

酵素を失活させた後、それぞれの反応液に制限酵素 XcmI および BsaAI

を添加し、XcmI-BsaAI 処理 DNA 断片を取得した。

【0176】

上記で取得した 2327bp の SmaI 断片を挿入した組換えプラスミドに制限酵素 XcmI および BsaAI を添加し、XcmI-BsaAI 処理ベクター断片を取得した。

XcmI-BsaAI 処理 DNA 断片に、XcmI-BsaAI 処理ベクター断片、T4 DNA リガーゼ緩衝液、ATP、および T4 DNA リガーゼを加え、22℃で一夜反応させ、連結し、XcmI-BsaAI 処理 DNA 断片を挿入したプラスミドを取得した。

【0177】

該プラスミドを用いて大腸菌を形質転換した後、個々のコロニーから組換えプラスミドを抽出し、ベクターに挿入した DNA 断片の塩基配列を確認し、目的の塩基置換が導入された断片を含むクローンを選択した。

該クローンより挿入 DNA 断片を取得し、該 DNA 断片を用い、特開平 4-344605 号公報に記載の方法に準じて、ストレプトミセス・アバーミチリス K2038 の染色体の DH2 領域に該 DNA 断片を相同組換えにより組み込んだ。

【0178】

得られた組換え体ストレプトミセス・アバーミチリス K2210 を、通常のエバーメクチン生産条件で培養し、菌体をメタノールで抽出した。

得られた抽出物を下記 2 種類の方法で分析した。

(1) シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる方法

クロマト条件—シリカゲル、メルク社 Merck Silica Gel プレート F254

展開溶媒—ノルマルヘキサン：イソプロピルアルコール＝85：15

検出—UV

【0179】

(2) 高速液体クロマトグラフィーによる方法

クロマト条件—カラム、エルマ社 ODS-Hypersil-3

移動相—アセトニトリル：メタノール：水＝60：14：26

流量 - 0.6 ml/min

検出 - 246 nm

温度 - 室温

【0180】

上記いずれの分析法においても、エバーメクチン B 2 a と同一のピークのみが観測された。さらに培養抽出物をセファデックス LH-20、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、精製産物を取得した。該精製産物を NMR および質量分析法で分析した結果、上記の組換え体はエバーメクチン B 2 a のみを生産していることが確認された。

即ち、上記方法により、エバーメクチン B 2 a のみを製造し、取得することができた。

【0181】

【発明の効果】

本発明によれば、医薬、動物薬および農薬として有用なエバーメクチン化合物の生合成に関与する多機能酵素をコードする DNA、該 DNA によってコードされるポリペプチド、該 DNA を含むベクター、該 DNA またはベクターで形質転換された宿主細胞、ならびにエバーメクチンあるいは改変されたエバーメクチンの製造法を提供することができる。

【0182】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> The Kitasato Institute

<120> A GENE CODING FOR AVERMECTIN AGLYCON SYNTHETASE

<130> H10-1831N2

<140>

<141>

<160> 12

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 30692

<212> DNA

<213> *Streptomyces avermitilis*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(11916)

<220>

<221> CDS

<222> (11971)..(30687)

<400> 1

gtg cag agg atg gac ggc ggg gaa gaa ccc cgc cct gcg gca ggg gag 48

Val Gln Arg Met Asp Gly Gly Glu Glu Pro Arg Pro Ala Ala Gly Glu

1

5

10

15

gtc ctc gga gtg gcc gac gag gcg gac ggc ggc gtc gtc ttc gtt ttt 96

Val Leu Gly Val Ala Asp Glu Ala Asp Gly Gly Val Val Phe Val Phe

20

25

30

ccc ggg cag ggc ccg caa tgg ccg ggc atg gga agg gaa ctt ctc gac 144

Pro Gly Gln Gly Pro Gln Trp Pro Gly Met Gly Arg Glu Leu Leu Asp

35

40

45

gct tcc gac gtc ttc cgg gag agc gtc cgc gcc tgc gaa gcc gcg ttc 192

Ala Ser Asp Val Phe Arg Glu Ser Val Arg Ala Cys Glu Ala Ala Phe

50

55

60

gcg ccc tac gtc gac tgg tcg gtg gag cag gtg ttg cgg gac tcg ccg 240

Ala Pro Tyr Val Asp Trp Ser Val Glu Gln Val Leu Arg Asp Ser Pro

65

70

75

80

gac gct ccc ggg ctg gac cgg gtg gac gtc gtc cag ccg acc ctg ttc 288

Asp Ala Pro Gly Leu Asp Arg Val Asp Val Val Gln Pro Thr Leu Phe

85

90

95

gcc gtc atg atc tcc ctg gcc gcc ctc tgg cgc tcg caa ggg gtc gag 336

Ala Val Met Ile Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Gln Gly Val Glu

100

105

110

ccg tgc gcg gtg ctg gga cac agc ctg ggc gag atc gcg gca gcc cac 384

Pro Cys Ala Val Leu Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Ala Ala Ala His

115

120

125

gtc tcg gga ggc ctg tcc ctg gcc gac gcc gca cgc gtg gtg acg ctt 432

Val Ser Gly Gly Leu Ser Leu Ala Asp Ala Ala Arg Val Val Thr Leu

130

135

140

tgg agc cag gca cag acc acc ctt gcc ggg acc ggc gcg ctc gtc tcc 480

Trp Ser Gln Ala Gln Thr Thr Leu Ala Gly Thr Gly Ala Leu Val Ser

145	150	155	160
gtc gcc gcc acg ccg gat gag ctc ctg ccc cga atc gct ccg tgg acc 528			
Val Ala Ala Thr Pro Asp Glu Leu Leu Pro Arg Ile Ala Pro Trp Thr			
	165	170	175
gag gac aac ccg gcg cgg ctc gcc gtc gca gcc gtc aac gga ccc cgg 576			
Glu Asp Asn Pro Ala Arg Leu Ala Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Arg			
	180	185	190
agc aca gtc gtt tcc ggt gcc cgc gag gcc gtc gcg gac ctg gtg gcc 624			
Ser Thr Val Val Ser Gly Ala Arg Glu Ala Val Ala Asp Leu Val Ala			
	195	200	205
gac ctc acc gcc gcg cag gtg cgc acg cgc atg atc ccg gtg gac gtt 672			
Asp Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Thr Arg Met Ile Pro Val Asp Val			
	210	215	220
ccc gcc cac tcc ccc ctg atg tac gcc atc gag gaa cgg gtc gtc agc 720			
Pro Ala His Ser Pro Leu Met Tyr Ala Ile Glu Glu Arg Val Val Ser			
225	230	235	240
ggc ctg ctg ccc atc acc cca cgc ccc tcc cgc atc ccc ttc cac tcc 768			
Gly Leu Leu Pro Ile Thr Pro Arg Pro Ser Arg Ile Pro Phe His Ser			
	245	250	255
tcg gtg acc ggc ggc cgc ctc gac acc cgc gag cta gac gcg gcg tac 816			
Ser Val Thr Gly Gly Arg Leu Asp Thr Arg Glu Leu Asp Ala Ala Tyr			
	260	265	270

tgg tac cgc aac atg tgc agc acg gtc cgg ttc gag ccc gcc gcc cgg 864

Trp Tyr Arg Asn Met Ser Ser Thr Val Arg Phe Glu Pro Ala Ala Arg

275

280

285

ctg ctt ctg cag cag ggg ccc aag acg ttc gtc gag atg agc ccg cac 912

Leu Leu Leu Gln Gln Gly Pro Lys Thr Phe Val Glu Met Ser Pro His

290

295

300

ccg gtg ctg acc atg ggc ctc cag gag ctc gcc ccg gac ctg ggc gac 960

Pro Val Leu Thr Met Gly Leu Gln Glu Leu Ala Pro Asp Leu Gly Asp

305

310

315

320

acc acc ggc acc gcc gac acc gtg atc atg ggc acg ctg cgc cgc ggc 1008

Thr Thr Gly Thr Ala Asp Thr Val Ile Met Gly Thr Leu Arg Arg Gly

325

330

335

cag ggc acc ctg gac cac ttc ctg acg tct ctc gcc caa cta cgg ggc 1056

Gln Gly Thr Leu Asp His Phe Leu Thr Ser Leu Ala Gln Leu Arg Gly

340

345

350

cat ggt gag acg tgc gcg acc acc gtc ctc tgc gca cgc ctg acc gcg 1104

His Gly Glu Thr Ser Ala Thr Thr Val Leu Ser Ala Arg Leu Thr Ala

355

360

365

ctg tcc ccc acg cag cag cag tgc ctg ctc ctg gac ctg gtg cgc gcc 1152

Leu Ser Pro Thr Gln Gln Gln Ser Leu Leu Leu Asp Leu Val Arg Ala

370

375

380

cac acc atg gcg gtg ctg aac gac gac gga aac gag cgc acc gcg tcg 1200
His Thr Met Ala Val Leu Asn Asp Asp Gly Asn Glu Arg Thr Ala Ser
385 390 395 400

gat gcc ggc cca tcg gcg agt ttc gcc cac ctc ggc ttc gac tcc gtc 1248
Asp Ala Gly Pro Ser Ala Ser Phe Ala His Leu Gly Phe Asp Ser Val
405 410 415

atg ggt gtc gaa ctg cgc aac cgc ctc agc aag gcc acg ggc ctg cgg 1296
Met Gly Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ser Lys Ala Thr Gly Leu Arg
420 425 430

ttg ccc gtg acg ctc atc ttc gac cac acc acg ccg gcc gcg gtc gcc 1344
Leu Pro Val Thr Leu Ile Phe Asp His Thr Thr Pro Ala Ala Val Ala
435 440 445

gcg cgc ctt cgg acc gcg gcg ctc ggc cac ctc gac gag gac acc gcg 1392
Ala Arg Leu Arg Thr Ala Ala Leu Gly His Leu Asp Glu Asp Thr Ala
450 455 460

ccc gta ccg gac tca ccc agc ggc cac gga ggc acg gca gcg gcg gac 1440
Pro Val Pro Asp Ser Pro Ser Gly His Gly Gly Thr Ala Ala Ala Asp
465 470 475 480

gac ccg atc gcc atc atc ggc atg gca tgc cgt ttc ccg ggc gga gtc 1488
Asp Pro Ile Ala Ile Ile Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val
485 490 495

cgg tcc ccg aag gac ctg tgg gag ctg gcc gcc tcg ggc gga gac gcc 1536

Arg Ser Pro Lys Asp Leu Trp Glu Leu Ala Ala Ser Gly Gly Asp Ala

500

505

510

atc ggg ccg ttc ccc acc gac cgc gga tgg ccc acg gaa cag cgt cac 1584

Ile Gly Pro Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Pro Thr Glu Gln Arg His

515

520

525

gcc cag gac ccc acg cag ccc ggc acg ttc tat ccg cag gga ggc ggg 1632

Ala Gln Asp Pro Thr Gln Pro Gly Thr Phe Tyr Pro Gln Gly Gly Gly

530

535

540

ttc ctt cac gac gcg gcg cac ttc gac gcc ggc ttc ttc gga atc agt 1680

Phe Leu His Asp Ala Ala His Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser

545

550

555

560

cca cgt gag gca ctg gcg atg gat ccg cag cag cgg ctg ctg ctg gag 1728

Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu

565

570

575

acg tcc tgg gag gcg ttc gag cgg gcg gga atc gat ccg ctg tcg gta 1776

Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Leu Ser Val

580

585

590

cgc ggg tcc cgt acg ggc gtc ttc gcg ggc gcc ctc tcc ttc gac tac 1824

Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Ala Leu Ser Phe Asp Tyr

595

600

605

ggc ccg cgt atg gac acc gcg tcg tcg gag ggc gcc gcg gac gtg gag 1872

Gly Pro Arg Met Asp Thr Ala Ser Ser Glu Gly Ala Ala Asp Val Glu

610

615

620

ggc cac atc ctc acc ggt acc acg ggc agc gtc ctg tgc ggc cgt atc 1920
Gly His Ile Leu Thr Gly Thr Thr Gly Ser Val Leu Ser Gly Arg Ile
625 630 635 640

gcc tac agc ttc ggg ctg gaa ggg ccg gcg atc acc gtg gac acg ggg 1968
Ala Tyr Ser Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Ile Thr Val Asp Thr Gly
645 650 655

tgc tgc gca tgc ctc gtg acg ctg cat ctg gcg tgc cag tgc ctg cgg 2016
Cys Ser Ala Ser Leu Val Thr Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg
660 665 670

tgc ggt gag tgc acg ctc gcg ctg gcc ggc ggc gtc tgc gtc atg tcc 2064
Ser Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Ser Val Met Ser
675 680 685

acc ctc ggc atg ttc atc gag ttc tcc cgg cag cgc ggg ctg tgc gtg 2112
Thr Leu Gly Met Phe Ile Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Val
690 695 700

gac ggc agg tgc aag gcg tac tgc gct gca gcc gac ggc acc ggc tgg 2160
Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp
705 710 715 720

ggc gag ggc gtc ggg atg ctg ttg gtg gag cgg ttg tgc gat gcg gtg 2208
Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Val
725 730 735

cgg ctg ggg cat cgg gtg ctg gcg gtg gta cgc ggc agt gcg gtc aac 2256
 Arg Leu Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn

740

745

750

cag gac ggt gcg tcg aat ggg ctg acg gcg ccg aac ggt ccg gct cag 2304
 Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ala Gln

755

760

765

gag cgg gtg atc cgg cag gcg ttg gcg aac gcg ggg ttg tcc gtg gcg 2352
 Glu Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ser Val Ala

770

775

780

gat gtg gat gtg gtg gag ggg cac ggg acg ggc acg acg ctg ggt gat 2400
 Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp

785

790

795

800

ccg atc gag gca cag gcg ttg ctc gcc acg tac ggg cag cgg gcc ggt 2448
 Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Arg Ala Gly

805

810

815

gac agg ccg ctg tgg ctg ggg tct ctg aag tcc aac atc ggg cac acc 2496
 Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr

820

825

830

atg gct gcc gcg ggt gtg ggt ggg gtc atc aag atg gtg atg gcg ttg 2544
 Met Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu

835

840

845

cgg gag ggg gtg ttg ccg cgg acg ttg cat gtg gat aag ccg tcg ccg 2592
 Arg Glu Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Lys Pro Ser Pro
 850 855 860

cag gtg gac tgg tcc gcg ggg gcg gtg cgg ctg ctg acg gag gcg gtg 2640
 Gln Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Arg Leu Leu Thr Glu Ala Val
 865 870 875 880

ccg tgg ccg ggg gac gcg gca ggg cgg ttg cgg cgg gcg gga gtg tcg 2688
 Pro Trp Pro Gly Asp Ala Ala Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser
 885 890 895

tcg ttc ggg atc ggc ggc acg aat gcg cat gtg att ttg gag gag gcg 2736
 Ser Phe Gly Ile Gly Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala
 900 905 910

ccg gcg gcg ggg ggc tgt gtt gcc ggg ggt ggg gtg ttg gag ggt gct 2784
 Pro Ala Ala Gly Gly Cys Val Ala Gly Gly Gly Val Leu Glu Gly Ala
 915 920 925

ccg ggt ctt gcc att tcg gtg gct gag tcg gtg gcc gct cca gtg gct 2832
 Pro Gly Leu Ala Ile Ser Val Ala Glu Ser Val Ala Ala Pro Val Ala
 930 935 940

~~gtg tct gcg ccg gtg gct gag tcg gtg ccg gtg ccg gtg ccg gtg ccg~~ 2880
 Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Ser Val Pro Val Pro Val Pro Val Pro
 945 950 955 960

gtt cct gtg ccg gtg tcg gct agg tct gag gct ggg ttg cgg gcg cag 2928

Val Pro Val Pro Val Ser Ala Arg Ser Glu Ala Gly Leu Arg Ala Gln
 965 970 975

gcg gag gcg ttg cgt cag tac gtg gca gtc cgg ccg gac gtt tcg ctt 2976
 Ala Glu Ala Leu Arg Gln Tyr Val Ala Val Arg Pro Asp Val Ser Leu
 980 985 990

gcc gat gtg ggt gcg ggt ctg gcc tgt ggg cgg gct gtg ctg gag cat 3024
 Ala Asp Val Gly Ala Gly Leu Ala Cys Gly Arg Ala Val Leu Glu His
 995 1000 1005

cgt gcg gtc gtc ctg gcc gcg gac cgt gag gag ctg gtg caa ggg ttg 3072
 Arg Ala Val Val Leu Ala Ala Asp Arg Glu Glu Leu Val Gln Gly Leu
 1010 1015 1020

ggg gcg ctg gcg gcg ggt gag ccg gat cgg cgg gtg acc acg ggt cat 3120
 Gly Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro Asp Arg Arg Val Thr Thr Gly His
 1025 1030 1035 1040

gcg ccg ggt ggt gac cgg ggc ggt gtc gtc ttc gtg ttt ccc gga cag 3168
 Ala Pro Gly Gly Asp Arg Gly Gly Val Val Phe Val Phe Pro Gly Gln
 1045 1050 1055

ggt ggg cag tgg gcc ggg atg ggt gtg cgt ctg ctc gcc tcc tct ccg 3216
~~Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met Gly Val Arg Leu Leu Ala Ser Ser Pro~~
 1060 1065 1070

gtg ttc gcc cgg cgg atg cag gcg tgc gag gag gct ctg gcg ccg tgg 3264
 Val Phe Ala Arg Arg Met Gln Ala Cys Glu Glu Ala Leu Ala Pro Trp

1075	1080	1085	
gtg gac tgg tct gtg gtg gac atc ctg cgc cgg gac gcg ggg gat gcg			3312
Val Asp Trp Ser Val Val Asp Ile Leu Arg Arg Asp Ala Gly Asp Ala			
1090	1095	1100	
gtg tgg gag cgg gcc gat gtg gtc cag cct gtg ctg ttc agc gtc atg			3360
Val Trp Glu Arg Ala Asp Val Val Gln Pro Val Leu Phe Ser Val Met			
1105	1110	1115	1120
gtg tct ttg gct gct ctg tgg cgt tcc tac ggt atc gaa ccc gac gcg			3408
Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Asp Ala			
1125	1130	1135	
gtc ctt ggc cat tcc cag ggc gag atc gcg gcc gcg cat gtg tgt ggg			3456
Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala His Val Cys Gly			
1140	1145	1150	
gcg ctg agc ctg aag gac gcg gcg aag act gtt gcg ctg cgc agc cgg			3504
Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala Ala Lys Thr Val Ala Leu Arg Ser Arg			
1155	1160	1165	
gcg ctg gcc gct gtg cgg ggc cgg ggc ggc atg gcc tca gtg ccg ctg			3552
Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly Arg Gly Gly Met Ala Ser Val Pro Leu			
1170	1175	1180	
cct gcc cag gag gtg gag cag ctc att ggt gag cgg tgg gcg ggg cgg			3600
Pro Ala Gln Glu Val Glu Gln Leu Ile Gly Glu Arg Trp Ala Gly Arg			
1185	1190	1195	1200

ttg tgg gtg gcg gcg gtc aac ggc ccc cgc tcc acc gcc gtc tcg ggg 3648
Leu Trp Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Arg Ser Thr Ala Val Ser Gly

1205

1210

1215

gat gcc gag gcg gtg gac gag gtg ctg gcg tac tgt gcc ggc acc ggg 3696
Asp Ala Glu Ala Val Asp Glu Val Leu Ala Tyr Cys Ala Gly Thr Gly

1220

1225

1230

gtg cgg gcc cgg cgg atc ccg gtc gac tat gcc tcg cac tgc ccc cat 3744
Val Arg Ala Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Cys Pro His

1235

1240

1245

gtg cag ccc ctg cgg gag gag ttg ctg gag ctg ctg ggg gac atc agc 3792
Val Gln Pro Leu Arg Glu Glu Leu Leu Glu Leu Leu Gly Asp Ile Ser

1250

1255

1260

ccg cag ccg tcc ggc gtg ccg ttc ttc tcc acg gtg gag ggc acc tgg 3840
Pro Gln Pro Ser Gly Val Pro Phe Phe Ser Thr Val Glu Gly Thr Trp

1265

1270

1275

1280

ctg gac acc aca acc ctg gac gcc gcc tac tgg tac cgc aac ctg cac 3888
Leu Asp Thr Thr Thr Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu His

1285

1290

1295

cag ccg gtc cgt ttc agc gat gcc gtc cag gcc ctg gcg gat gac gga 3936
Gln Pro Val Arg Phe Ser Asp Ala Val Gln Ala Leu Ala Asp Asp Gly

1300

1305

1310

cac cgc gtc ttc gtc gaa gtc agc ccc cac ccc acc ctc gtc ccc gcc 3984
His Arg Val Phe Val Glu Val Ser Pro His Pro Thr Leu Val Pro Ala

1315

1320

1325

atc gaa gac acc acc gaa gac acc gcc gaa gac gtc acc gcg atc ggc 4032
Ile Glu Asp Thr Thr Glu Asp Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Ile Gly

1330

1335

1340

agc ctc cgc cgc ggc gac aac gac acc cgc cgc ttc ctc acc gcc ctc 4080
Ser Leu Arg Arg Gly Asp Asn Asp Thr Arg Arg Phe Leu Thr Ala Leu

1345

1350

1355

1360

gcc cac acc cat acc acc ggc atc ggc aca ccc acc acc tgg cac cac 4128
Ala His Thr His Thr Thr Gly Ile Gly Thr Pro Thr Thr Trp His His

1365

1370

1375

cac tac acc cac cac cac acc cac ccc cac ccc cac acg cac ctc gac 4176
His Tyr Thr His His His Thr His Pro His Pro His Thr His Leu Asp

1380

1385

1390

ctg ccc acc tac ccc ttc caa cac cag cac tac tgg ctc gag agc tca 4224
Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His Gln His Tyr Trp Leu Glu Ser Ser

1395

1400

1405

~~cag ccg ggt gcc gga tcc ggt tcg ggt gcc ggt gcc ggt tcg ggt gcc 4272~~
Gln Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ala Gly Ala Gly Ser Gly Ala

1410

1415

1420

ggt tcc ggg cgg gca ggg act gcg ggc ggg acg gca gag gtg gag tcg 4320

Gly Ser Gly Arg Ala Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala Glu Val Glu Ser
1425 1430 1435 1440

cgg ttc tgg gac gcg gtg gcc cgc cag gac ctg gaa acg gtc gcg acc 4368
Arg Phe Trp Asp Ala Val Ala Arg Gln Asp Leu Glu Thr Val Ala Thr
1445 1450 1455

aca ctc gcc gtg ccc ccc tcc gcc ggc ctg gac acg gtg gtg ccc gca 4416
Thr Leu Ala Val Pro Pro Ser Ala Gly Leu Asp Thr Val Val Pro Ala
1460 1465 1470

ctc tcc gcc tgg cac cgc cac caa cac gac caa gcc cgc atc aac acc 4464
Leu Ser Ala Trp His Arg His Gln His Asp Gln Ala Arg Ile Asn Thr
1475 1480 1485

tgg acc tac cag gaa acc tgg aaa ccc ctc acc ctc ccc acc acc cac 4512
Trp Thr Tyr Gln Glu Thr Trp Lys Pro Leu Thr Leu Pro Thr Thr His
1490 1495 1500

caa ccc cac caa acc tgg ctc atc gcc atc ccc gaa acc cag acc cac 4560
Gln Pro His Gln Thr Trp Leu Ile Ala Ile Pro Glu Thr Gln Thr His
1505 1510 1515 1520

cac ccc cac atc acc aac atc ctc acc aac ctc cac cac cac ggc atc 4608
~~His Pro His Ile Thr Asn Ile Leu Thr Asn Leu His His His Gly Ile~~
1525 1530 1535

acc ccc atc ccc ctc acc ctc aac cac acc cac acc aac ccc caa cac 4656
Thr Pro Ile Pro Leu Thr Leu Asn His Thr His Thr Asn Pro Gln His

1540	1545	1550	
ctc cac cac acc ctc cac cac acc cga caa caa gcc caa aac cac acc			4704
Leu His His Thr Leu His His Thr Arg Gln Gln Ala Gln Asn His Thr			
1555	1560	1565	
acc gga gcc atc acc ggc ctg ctc tcc ctc ctc gcc ctc gac gaa aca			4752
Thr Gly Ala Ile Thr Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Thr			
1570	1575	1580	
ccc cac ccc cac cac ccc cac aca ccc acc ggc acc ctc ctc aac ctc			4800
Pro His Pro His His Pro His Thr Pro Thr Gly Thr Leu Leu Asn Leu			
1585	1590	1595	1600
acc ctc acc caa acc cac acc caa acc cac cca cca acc ccc ctc tgg			4848
Thr Leu Thr Gln Thr His Thr Gln Thr His Pro Pro Thr Pro Leu Trp			
1605	1610	1615	
tac gcc acc acc aac gcc acc acc acc cac ccc aac gac ccc ctc aca			4896
Tyr Ala Thr Thr Asn Ala Thr Thr Thr His Pro Asn Asp Pro Leu Thr			
1620	1625	1630	
cac ccc acc caa gcc caa acc tgg gga ctc gcc cgc acc acc ctc ctc			4944
His Pro Thr Gln Ala Gln Thr Trp Gly Leu Ala Arg Thr Thr Leu Leu			
1635	1640	1645	
gaa cac ccc acc cac acc gcc gga atc atc gac ctc ccc acc acc ccc			4992
Glu His Pro Thr His Thr Ala Gly Ile Ile Asp Leu Pro Thr Thr Pro			
1650	1655	1660	

acc ccc cac acc ctc cag cac ctc acc caa acc ctc acc caa ccc cac 5040
 Thr Pro His Thr Leu Gln His Leu Thr Gln Thr Leu Thr Gln Pro His
 1665 1670 1675 1680

cac caa acc caa ctc gcc atc cgc acc acc ggc acc cac acc cgc cgc 5088
 His Gln Thr Gln Leu Ala Ile Arg Thr Thr Gly Thr His Thr Arg Arg
 1685 1690 1695

ctc acc ccc acc acc ctc acc ccc aca cac caa cca ccc acc ccc acc 5136
 Leu Thr Pro Thr Thr Leu Thr Pro Thr His Gln Pro Pro Thr Pro Thr
 1700 1705 1710

ccc cac gga acc acc ctc atc acc ggc gga acc ggc gcc ctc gcc acc 5184
 Pro His Gly Thr Thr Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ala Thr
 1715 1720 1725

cac ctc acc cac cac ctc acc acc cac caa ccc acc caa cac ctc ctc 5232
 His Leu Thr His His Leu Thr Thr His Gln Pro Thr Gln His Leu Leu
 1730 1735 1740

ctc acc agc cga acc ggc ccc cac acc ccc cac gca caa cac ctc acc 5280
 Leu Thr Ser Arg Thr Gly Pro His Thr Pro His Ala Gln His Leu Thr
 1745 1750 1755 1760

acc caa ctc caa caa aaa ggc atc cac ctc acc atc acc acc tgc gac 5328
 Thr Gln Leu Gln Gln Lys Gly Ile His Leu Thr Ile Thr Thr Cys Asp
 1765 1770 1775

acc agc aac cca gac caa ctc caa caa ctc ctc aac acc atc ccc cca 5376

Thr Ser Asn Pro Asp Gln Leu Gln Gln Leu Leu Asn Thr Ile Pro Pro

1780

1785

1790

caa cac ccc ctc acc acc gtc atc cac acc gca ggc atc ctc gac gac 5424

Gln His Pro Leu Thr Thr Val Ile His Thr Ala Gly Ile Leu Asp Asp

1795

1800

1805

gcc acc ctc acc aac ctc acc ccc acc caa ctc aac aac gtc ctc cgc 5472

Ala Thr Leu Thr Asn Leu Thr Pro Thr Gln Leu Asn Asn Val Leu Arg

1810

1815

1820

gcc aaa gcc cac agc gcc cac ctc ctc cac caa ctc acc caa cac acc 5520

Ala Lys Ala His Ser Ala His Leu Leu His Gln Leu Thr Gln His Thr

1825

1830

1835

1840

ccc ctc acc gcc ttc gtc ctc tac tcc tcc gcc gcc gcc acc ttc ggc 5568

Pro Leu Thr Ala Phe Val Leu Tyr Ser Ser Ala Ala Ala Thr Phe Gly

1845

1850

1855

gca ccc ggc caa gcc aac tac gcc gca gcc aac gcc tac ctc gac gcc 5616

Ala Pro Gly Gln Ala Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Tyr Leu Asp Ala

1860

1865

1870

ctc gcc cac cac ~~cgc~~ ~~cac~~ ~~acc~~ ~~cac~~ ~~cac~~ ctc ccc ~~gcc~~ ~~acc~~ ~~agc~~ ~~atc~~ ~~gcc~~ 5664

Leu Ala His His Arg His Thr His His Leu Pro Ala Thr Ser Ile Ala

1875

1880

1885

tgg ggc acc tgg caa gga aac gga ctc gct gat tcg gac aag gcc cgc 5712

Trp Gly Thr Trp Gln Gly Asn Gly Leu Ala Asp Ser Asp Lys Ala Arg

1890

1895

1900

gca tat ctc gac cgc cgc ggg ttt cga ccc atg tca ccc gag ttg gcc 5760

Ala Tyr Leu Asp Arg Arg Gly Phe Arg Pro Met Ser Pro Glu Leu Ala

1905

1910

1915

1920

acg gca gcg gtc acg cag gcg atc gcg gac acc gaa cgg ccg tat gtc 5808

Thr Ala Ala Val Thr Gln Ala Ile Ala Asp Thr Glu Arg Pro Tyr Val

1925

1930

1935

gtc atc gcc gac atc gac tgg agc aag atc gaa cac acc tct cag acc 5856

Val Ile Ala Asp Ile Asp Trp Ser Lys Ile Glu His Thr Ser Gln Thr

1940

1945

1950

agc gac ctg gtg agc gcg gcc cgg gaa agg gag cca gct gtc cag cgc 5904

Ser Asp Leu Val Ser Ala Ala Arg Glu Arg Glu Pro Ala Val Gln Arg

1955

1960

1965

ccc act cca ccg gcg gag ttg cac aaa acg ctg gcc cat cag acg tcg 5952

Pro Thr Pro Pro Ala Glu Leu His Lys Thr Leu Ala His Gln Thr Ser

1970

1975

1980

gcc gac caa cgg gcc gca ttg ctc gag ctc gta cga gac cat gtg gcg 6000

Ala Asp Gln Arg Ala Ala Leu Leu Glu Leu Val Arg Asp His Val Ala

1985

1990

1995

2000

gca gtg ctc cgg cac gcg gac ccg aaa gcc atc gcg ccc gac cag tcg 6048

Ala Val Leu Arg His Ala Asp Pro Lys Ala Ile Ala Pro Asp Gln Ser

2005	2010	2015	
ttc cgt gca ctc ggc ttc gat tca ctc acg gcc gtc gag ttc cga aac			6096
Phe Arg Ala Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Phe Arg Asn			
2020	2025	2030	
ctg ctg atc aag gca aca gga ctc cgc ctt cct gtc tcg ctg gtc ttc			6144
Leu Leu Ile Lys Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Val Ser Leu Val Phe			
2035	2040	2045	
gac cac ccg acc cct gcc aaa ctc gcc gta cac ctg cag aac caa ctg			6192
Asp His Pro Thr Pro Ala Lys Leu Ala Val His Leu Gln Asn Gln Leu			
2050	2055	2060	
cgg ggc aca gca gcg gag tcg gct cct tca gcg gca gcc gtt acc gcc			6240
Arg Gly Thr Ala Ala Glu Ser Ala Pro Ser Ala Ala Ala Val Thr Ala			
2065	2070	2075	2080
gag gct tct gtc acc gag ccg atc gcc atc gtt ggc atg gcc tgt cgt			6288
Glu Ala Ser Val Thr Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg			
2085	2090	2095	
ttc ccc ggc gga gtg acc tcg gcg gac gac ttc tgg gat ctg atc tcc			6336
Phe Pro Gly Gly Val Thr Ser Ala Asp Asp Phe Trp Asp Leu Ile Ser			
2100	2105	2110	
tcc gag cag gac gcg atc ggc gga ttc ccc acc gac cgc ggc tgg gac			6384
Ser Glu Gln Asp Ala Ile Gly Gly Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp			
2115	2120	2125	

ctg gac acg ctc tac gac ccc gac ccc gac cac ccc ggc acc tgc tac 6432
Leu Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp His Pro Gly Thr Cys Tyr

2130

2135

2140

acc cga aac ggc gga ttc ctc tac gac gca ggc cac ttc gac gcc gaa 6480
Thr Arg Asn Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly His Phe Asp Ala Glu

2145

2150

2155

2160

ttc ttc ggc atc agc ccc cgc gaa gcc ctc gcc atg gac ccc cag caa 6528
Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln

2165

2170

2175

cga ctc ctc ctc gaa acc gcc tgg gaa acc atc gaa cac gcc ggc atc 6576
Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Thr Ile Glu His Ala Gly Ile

2180

2185

2190

aac ccc cac acc ctc cac ggc acc ccc acc gga gtc ttc acc ggc acc 6624
Asn Pro His Thr Leu His Gly Thr Pro Thr Gly Val Phe Thr Gly Thr

2195

2200

2205

aac gga cag gac tac gca ctt cgc gtg cac aac gcg ggc cag tca acc 6672
Asn Gly Gln Asp Tyr Ala Leu Arg Val His Asn Ala Gly Gln Ser Thr

2210

2215

2220

gat ggt ttc gca ctg acc gga acc gcc ggc agc gtc atc tcc ggt cgt 6720
Asp Gly Phe Ala Leu Thr Gly Thr Ala Gly Ser Val Ile Ser Gly Arg

2225

2230

2235

2240

atc tcg tac acg ttt ggt ttt gag ggt cct gcg gtg tcg gtg gac acg 6768

Ile Ser Tyr Thr Phe Gly Phe Glu Gly Pro Ala Val Ser Val Asp Thr

2245

2250

2255

gct tgt tcc tcg tcg ttg gtg gct ttg cat ctg gcc tgt cag gcg ttg 6816

Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ala Leu

2260

2265

2270

cgt gcg ggt gag tgc tcg atg gcg ctt gcc ggg ggt gtg acg gtg atg 6864

Arg Ala Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met

2275

2280

2285

tcg tct ccg ggt gcc ttc gtg gag ttt tcg cgg cag cgg ggt ctg gcc 6912

Ser Ser Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala

2290

2295

2300

gcg gac ggg cat tgc aag gcg ttc tcg gcg gcg gcg gac ggg acc ggc 6960

Ala Asp Gly His Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly

2305

2310

2315

2320

tgg ggt gag ggt gtg ggg atg ctg ctg gtg gag cgg ctc tcc gac gcc 7008

Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala

2325

2330

2335

~~cat cgc aac ggt cac cgt gtc ctg gcc gtg gtg cgt ggc agt gcg gtc 7056~~

His Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val

2340

2345

2350

aac cag gac ggt gcg agc aac ggt ctg acc gcg ccc aac ggg ccg tcc 7104

Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser
2355 2360 2365

cag cag cgt gtc atc cgc cag gcc ctc gcc aac gcc ggc ttg tcg gcc 7152
Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ser Ala
2370 2375 2380

ggt gat gtc gac gcg gtg gag gcc cac ggc acc ggc acc act ttg ggc 7200
Gly Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly
2385 2390 2395 2400

gac ccg atc gag gcc cag gcc ctc ctc gcg acc tac gga cag gac cgt 7248
Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg
2405 2410 2415

gcc ggc gag ggg ccg ctg tgg ctg ggc tcg gtc aag tcc aat gtc ggt 7296
Ala Gly Glu Gly Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Val Gly
2420 2425 2430

cac aca cag gct gcc gcg ggc gtc gcc ggg gtg atc aag atg gtg atg 7344
His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val Met
2435 2440 2445

gcg ctg cgg cat ggt ctg ctg ccg cgg acg ttg cat gtg gat gag ccg 7392
~~Ala Leu Arg His Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro~~
2450 2455 2460

tcg ccg cat gtg gac tgg tcc gcg ggt gcg gtg cag ctg ctg acg gag 7440
Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Glu

2465 2470 2475 2480

acg gtg ccc tgg ccc ggc ggg gag ggg cgg cta cgg cgg gca gga gtg 7488

Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val

2485 2490 2495

tca tca ttc ggc gtc agc ggc acc aac gcc cac gtc atc ctc gaa gaa 7536

Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu

2500 2505 2510

gca ccc gcc gac gac gtt ccg ggg gga cca ccc gcc ggc gag ggt gac 7584

Ala Pro Ala Asp Asp Val Pro Gly Gly Pro Pro Ala Gly Glu Gly Asp

2515 2520 2525

gcg ggc agc gac gat gag gct gct gcc ggc agt cct ggg gtg tgg ccg 7632

Ala Gly Ser Asp Asp Glu Ala Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro

2530 2535 2540

tgg ctg gtg tcg gcc aag tcg cag ccg gcc ctg cgc gcc cag gcc cag 7680

Trp Leu Val Ser Ala Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln

2545 2550 2555 2560

gcc ctg cac gcc cac ctc acc gac cac ccc ggc ctc gac ctc gcg gat 7728

Ala Leu His Ala His Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp

2565 2570 2575

gtc gga tac acc ctc gcc cac gcc cgc gcc gtg ttc gac cac cgc gcc 7776

Val Gly Tyr Thr Leu Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala

2580 2585 2590

acc ctc atc gcc gcg gac cgc gac acg ttc ctg caa gca ctc cag gca 7824
Thr Leu Ile Ala Ala Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala

2595

2600

2605

ctc gcc gca ggc gag ccc cac ccc gcc gtc atc cac agc agc gcc ccg 7872
Leu Ala Ala Gly Glu Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro

2610

2615

2620

ggc ggg acc ggg acc ggg gag gcc gca gga aag acc gca ttc atc tgc 7920
Gly Gly Thr Gly Thr Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys
2625 2630 2635 2640

tcc gga cag ggc acc caa cgc ccc ggc atg gcc cac ggc ctc tac cac 7968
Ser Gly Gln Gly Thr Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His

2645

2650

2655

acc cac ccc gtc ttc gcc gcc gca ctc aac gac atc tgc acc cac ctc 8016
Thr His Pro Val Phe Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu

2660

2665

2670

gac ccc cac ctc gac cac ccc ctc ctc ccc ctc ctc acc caa aac gac 8064
Asp Pro His Leu Asp His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asn Asp

2675

2680

2685

aac gac aac gag gac gcg gcc gca ctg ctc cag cag acc cgc tac gcc 8112
Asn Asp Asn Glu Asp Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Arg Tyr Ala

2690

2695

2700

cag ccc gcc ctc ttc gcc ttc cag gtc gcc ctc cac cgc ctc ctc acc 8160
Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu Thr
2705 2710 2715 2720

gac ggc tac cac atc acc ccc cac tac tac gcc gga cac tcc ctc ggc 8208
Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly
2725 2730 2735

gaa atc acc gcc gcc cac ctc gcc ggc atc ctc acc ctc acc gac gcc 8256
Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala
2740 2745 2750

acc acc ctc atc acc caa cgc gcc acc ctc atg caa acc atg ccc ccc 8304
Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro Pro
2755 2760 2765

ggc acc atg acc acc ctc cac acc acc ccc cac cac atc acc cac cac 8352
Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His His
2770 2775 2780

ctc acc gcc cac gaa aac gac ctc gcc atc gcc gcc atc aac acc ccc 8400
Leu Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro
2785 2790 2795 2800

acc tcc ctc gtc atc agc ggc acc ccc cac acc gtc caa cac atc acc 8448
Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile Thr
2805 2810 2815

acc ctc tgc caa caa caa ggc atc aaa acc aaa acc ctc ccc acc aac 8496

Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr Asn
 2820 2825 2830

cac gcc ttc cac tcc ccc cac acc aac ccc atc ctc aac caa ctc cac 8544
 His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu His
 2835 2840 2845

cag cac acc caa acc ctc acc tac cac cca ccc cac acc ccc ctc atc 8592
 Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu Ile
 2850 2855 2860

acc gcc aac acc cca ccc gac caa ctc ctc acc ccc cac tac tgg acc 8640
 Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr
 2865 2870 2875 2880

caa caa gcc cgc aac acc gtc gac tac gcc acc acc acc caa acc ctc 8688
 Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu
 2885 2890 2895

cac caa cac ggc gtc acc acc tac atc gaa ctc gga ccc gac aac acc 8736
 His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr
 2900 2905 2910

ctc acc acc ctc acc cac cac aac ctc ccc aac ccc ccc acc acc acc 8784
~~Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Pro Pro Thr Thr Thr~~
 2915 2920 2925

ctc acc ctc acc cac ccc cac cac cac ccc caa acc cac ctc ctc acc 8832
 Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu Thr

2930

2935

2940

aac ctc gcc aaa acc acc acc acc tgg cac ccc cac cac tac acc cac 8880

Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr His

2945

2950

2955

2960

cac gac aac caa ccc cac acc cac acc cac ctc gac ctc ccc acc tac 8928

His Asp Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr

2965

2970

2975

ccc ttc caa cac cac cac tac tgg ctc gaa agc aca cag ccc ggt gcc 8976

Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly Ala

2980

2985

2990

ggc aac gtg tca gca gcc gga ctc gac ccc acc gaa cac ccc cta ctc 9024

Gly Asn Val Ser Ala Ala Gly Leu Asp Pro Thr Glu His Pro Leu Leu

2995

3000

3005

ggc gcc aca ttg gaa ctg gcg act gac ggt gga gcg ctt ctt gca ggg 9072

Gly Ala Thr Leu Glu Leu Ala Thr Asp Gly Gly Ala Leu Leu Ala Gly

3010

3015

3020

cgc ttg tct ttg agg tcg cat ccg tgg ctg gct gac cat gcc gtc ggc 9120

Arg Leu Ser Leu Arg Ser His Pro Trp Leu Ala Asp His Ala Val Gly

3025

3030

3035

3040

ggc acg gtg ctg ctg tcg ggc gcc acc ttc ctc gaa ctc gcc ctt cat 9168

Gly Thr Val Leu Leu Ser Gly Ala Thr Phe Leu Glu Leu Ala Leu His

3045

3050

3055

gcg ggc aca tac gtg ggc tgc gac cga gtg gat gag ctg acg ctg cat 9216

Ala Gly Thr Tyr Val Gly Cys Asp Arg Val Asp Glu Leu Thr Leu His

3060

3065

3070

gcg ccg ctg gtg gtt cct gtg gat ggg ggt gtg agt gtg cag gtt ggg 9264

Ala Pro Leu Val Val Pro Val Asp Gly Gly Val Ser Val Gln Val Gly

3075

3080

3085

gtt gcg gct gcg gat ggg gag ggg cgg cgt ttg gtg agt gtg tat gcg 9312

Val Ala Ala Ala Asp Gly Glu Gly Arg Arg Leu Val Ser Val Tyr Ala

3090

3095

3100

cgg ggt ggg agt gct tgt ggt ggg ggt ggt gcg tcg ggt ggg gtg tgg 9360

Arg Gly Gly Ser Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Val Trp

3105

3110

3115

3120

acg tgt cat gcc tcg ggg gtg ctg gtt gag gct gct gct ggt ggt gtg 9408

Thr Cys His Ala Ser Gly Val Leu Val Glu Ala Ala Ala Gly Gly Val

3125

3130

3135

gtg gtg gat ggt ctg gcg ggg gtg tgg ccg ccg cgg ggt gcg gtg gcg 9456

Val Val Asp Gly Leu Ala Gly Val Trp Pro Pro Arg Gly Ala Val Ala

3140

3145

3150

gtg gat gtc gat ggt gtc cgt gac cgt ttg gct ggg gct ggt tgt gtt 9504

Val Asp Val Asp Gly Val Arg Asp Arg Leu Ala Gly Ala Gly Cys Val

3155

3160

3165

ttg ggg ccg gtg ttt tcg ggg ctg cgt gcg gtg tgg cgt gat ggg ggg 9552
 Leu Gly Pro Val Phe Ser Gly Leu Arg Ala Val Trp Arg Asp Gly Gly
 3170 3175 3180

gat ttg ctg gct gag gtg tgt ctg ccg gag gag gcg tgg ggt gat gcg 9600
 Asp Leu Leu Ala Glu Val Cys Leu Pro Glu Glu Ala Trp Gly Asp Ala
 3185 3190 3195 3200

gct ggt ttt ggg ctg cat ccg gcg ttg ctg gat ggt gtg gtc cag ccg 9648
 Ala Gly Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Gly Val Val Gln Pro
 3205 3210 3215

ttg tcg gtg ttg ctt ccg ggt ggg acg ggg ttt ggg gag ggg gcg ggg 9696
 Leu Ser Val Leu Leu Pro Gly Gly Thr Gly Phe Gly Glu Gly Ala Gly
 3220 3225 3230

ttc ggg gag ggt gtt cgg gtg ccg gct gtg tgg ggt ggt gtg tcg ctt 9744
 Phe Gly Glu Gly Val Arg Val Pro Ala Val Trp Gly Gly Val Ser Leu
 3235 3240 3245

cac cgg gcg ggt gtg acc ggt gtg cgg gtg cgt gtg tcg gct gtc ggg 9792
 His Arg Ala Gly Val Thr Gly Val Arg Val Arg Val Ser Ala Val Gly
 3250 3255 3260

~~cgg ggc ggc ggg cgt gag gcg gtg tcg gtc gtg gtc ggg gat gag gcg~~ 9840
 Arg Gly Gly Gly Arg Glu Ala Val Ser Val Val Val Gly Asp Glu Ala
 3265 3270 3275 3280

ggt gtg ccg gtg gcg tcg gtc gat cgt ctt gag ttg cgg cct gtg gat 9888

Gly Val Pro Val Ala Ser Val Asp Arg Leu Glu Leu Arg Pro Val Asp

3285

3290

3295

atg ggt cag ttg cgt gct gtc tcg gtt tcg gcg ggg cgg cgg ggt tcg 9936

Met Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Val Ser Ala Gly Arg Arg Gly Ser

3300

3305

3310

ctg tat gcg gtg cag tgg gct gag gtg ggt cct gtg ccg gtg tgt ggg 9984

Leu Tyr Ala Val Gln Trp Ala Glu Val Gly Pro Val Pro Val Cys Gly

3315

3320

3325

cag gcg tgg gcg tgg cac gag gac gtg ggt gag agc ggt ggt ggg cct 10032

Gln Ala Trp Ala Trp His Glu Asp Val Gly Glu Ser Gly Gly Gly Pro

3330

3335

3340

gtg ccg ggg gtg gtg gtg ttg cgg tgc ccg gat gcc ggt gcc ggt ggc 10080

Val Pro Gly Val Val Val Leu Arg Cys Pro Asp Ala Gly Ala Gly Gly

3345

3350

3355

3360

ggt ggc ggt ggc ggt ggt ggc ggt ggt gtg ggt gag gtt gtt ggt ggg 10128

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly Glu Val Val Gly Gly

3365

3370

3375

gtg ttg ggt gtg gtg cag ggg tgg ctg ggg ctg gag cgg ttt gcg ggt 10176

Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu Glu Arg Phe Ala Gly

3380

3385

3390

tcg cgg ctg gtg gtg gtg acc cgg ggt gcg gtg gtg gcc ggc ccg gag 10224

Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val Val Ala Gly Pro Glu

3395

3400

3405

gac ggc ccg gtg gat gtg gtg ggt gcg tcg gtg tgg ggg ctg gtg cgt 10272
 Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala Ser Val Trp Gly Leu Val Arg
 3410 3415 3420

tcg gcg cag gct gag cat ccg gac cgg ttt gtc ctc ctc gac ctc gac 10320
 Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu Asp Leu Asp
 3425 3430 3435 3440

acc gac acc ggc acc gac ctc gac acc ggt gct ggt gct ggt tgg ggc 10368
 Thr Asp Thr Gly Thr Asp Leu Asp Thr Gly Ala Gly Ala Gly Trp Gly
 3445 3450 3455

gtg gat ggt ggg cgt gtg gcg gcg gtg gtg gcg tgt ggt gag ccg cag 10416
 Val Asp Gly Gly Arg Val Ala Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln
 3460 3465 3470

ttg gcg gtg cgt ggg gag cgg ttg ctg gcc gca cgc ctg aaa cga ctt 10464
 Leu Ala Val Arg Gly Glu Arg Leu Leu Ala Ala Arg Leu Lys Arg Leu
 3475 3480 3485

gag tca tcc ggt gat gtt cca gcc cag cgg tcc ggt gac aca cga gcc 10512
 Glu Ser Ser Gly Asp Val Pro Ala Gln Arg Ser Gly Asp Thr Arg Ala
 3490 3495 3500

cgg cgg tcc gac gtg cct gcc cag cgc tcc ggt ggc gtg cct gct cgg 10560
 Arg Arg Ser Asp Val Pro Ala Gln Arg Ser Gly Gly Val Pro Ala Arg
 3505 3510 3515 3520

cgg tcg gtt gat gta tcg ggt cgg gag gtg ttg ccg tgg ttg tcg ggt 10608
Arg Ser Val Asp Val Ser Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly

3525

3530

3535

ggg tcg gtg ttg gtg acg ggt ggg acg ggt gtg ctg ggt gcg gcg gtg 10656
Gly Ser Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala Ala Val

3540

3545

3550

gcg cgg cat ctg gct ggt gtg tgt ggg gtg cgg gat ctg ctg ttg gtg 10704
Ala Arg His Leu Ala Gly Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu Leu Val

3555

3560

3565

agc cgg cgt ggt ccg gat gct ccg ggt gcg gag ggt ctg cgg gcg gag 10752
Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu

3570

3575

3580

ctg gcc gcg ttg ggg gcg gag gtg cgg att gtt gcg tgt gat gtg ggg 10800
Leu Ala Ala Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp Val Gly

3585

3590

3595

3600

gag cgg cgg gag gtg gtc cgg ctg ctg gag ggt gtt cct gcc ggg tgt 10848
Glu Arg Arg Glu Val Val Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys

3605

3610

3615

ccg ctg acg ggt gtc gtg cat gcg gct ggt gtg ctg gac gat gcg acg 10896
Pro Leu Thr Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr

3620

3625

3630

atc gcc tct ctc acg ccc gag cgg ctg ggc acg gtg ttc gcg gcc aag 10944
Ile Ala Ser Leu Thr Pro Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys

3635

3640

3645

gtg gat gcc gct ctt ttg ctg gat gag ctg acg cgg ggt atg gag ctg 10992
Val Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu

3650

3655

3660

tcg gcg ttc gtg ctg ttc tcc tcg gcc gcg ggg atc ctg ggg tcg gcc 11040
Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala

3665

3670

3675

3680

ggg cag ggc aac tac gcc gcg gcc aat gcc gct ctg gac gcg ctg gcg 11088
Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala

3685

3690

3695

tac cgg cgg cgg gcg gcg ggt ctg ccg ggg gtg tcg ctg gcg tgg ggg 11136
Tyr Arg Arg Arg Ala Ala Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly

3700

3705

3710

ctg tgg gaa gag gcc agc ggg atg acc ggg cac ctg gcc ggc acc gac 11184
Leu Trp Glu Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly Thr Asp

3715

3720

3725

~~cac cgg cgc atc atc cgt tcc ggt ctg cat ccc atg teg acc ccg gac 11232~~
His Arg Arg Ile Ile Arg Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr Pro Asp

3730

3735

3740

gca ctg gcc ctc ttc gat gcg gcc ctg gct ctg gac cgg ccg gtc ctg 11280

Ala Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu
3745 3750 3755 3760

ctg ccc gcc gac ctg cgt ccc gcc ccg ccc ctg ccg ccc ctg ctg cag 11328
Leu Pro Ala Asp Leu Arg Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln
3765 3770 3775

gac ctc ctg ccc gcc acc cgc cgc cgc acc acc cgc acc acc act acc 11376
Asp Leu Leu Pro Ala Thr Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr
3780 3785 3790

ggt ggt gcg gac aac ggc gcc cag ctg cac gcc cgg ctg gcc ggc cag 11424
Gly Gly Ala Asp Asn Gly Ala Gln Leu His Ala Arg Leu Ala Gly Gln
3795 3800 3805

aca cac gaa caa cag cac acc acc ctc ctc gcc ctg gtc cgc tcc cac 11472
Thr His Glu Gln Gln His Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg Ser His
3810 3815 3820

atc gcc acc gtc ctg ggc cac acc acc ccc gac acc atc ccc ccc gac 11520
Ile Ala Thr Val Leu Gly His Thr Thr Pro Asp Thr Ile Pro Pro Asp
3825 3830 3835 3840

cgc gcg ttc cgc gac ctc ggc ttc gac tcc ctc acc gcc gtc gaa cta 11568
~~Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu~~
3845 3850 3855

cgc aac cgg ctc tcc cgc acc acc gga ctc cgc ctc ccc acc acc ctc 11616
Arg Asn Arg Leu Ser Arg Thr Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu

3860

3865

3870

gcc ttc gac cac ccc aac ccc acc acc ctc acc cac cac ctc cac aca 11664

Ala Phe Asp His Pro Asn Pro Thr Thr Leu Thr His His Leu His Thr

3875

3880

3885

caa ctc cag cca caa ccg gac aac gct gtc gcc ccc gtg ttg gcg gag 11712

Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asp Asn Ala Val Ala Pro Val Leu Ala Glu

3890

3895

3900

ctc gac aaa ctc gaa tcc gcc ctc tcc gcc ctc gac aaa acc gac agc 11760

Leu Asp Lys Leu Glu Ser Ala Leu Ser Ala Leu Asp Lys Thr Asp Ser

3905

3910

3915

3920

gcc agc gaa aga gtc acc ctg cgg ctg aag tca ctc atg ttg agg tgg 11808

Ala Ser Glu Arg Val Thr Leu Arg Leu Lys Ser Leu Met Leu Arg Trp

3925

3930

3935

aac gca ccc cag cat ccg aca gcc gaa agc gct gat gac gac gag aag 11856

Asn Ala Pro Gln His Pro Thr Ala Glu Ser Ala Asp Asp Asp Glu Lys

3940

3945

3950

ttc aca tcg gca aca gag gct gag att ttc aaa ttc att gac aac gac 11904

Phe Thr Ser Ala Thr Glu Ala Glu Ile Phe Lys Phe Ile Asp Asn Asp

3955

3960

3965

ctc ggc ctg tcc tgaaccggac gcctgccact ccgccgtat ccgctgggcc 11956

Leu Gly Leu Ser

3970

ctgctaggac gtga atg caa ttg gcg aat gaa gcg aag ctc ctg gaa tac 12006

Met Gln Leu Ala Asn Glu Ala Lys Leu Leu Glu Tyr

3975

3980

ctc aag cgc gtc act gcg gac ctg gac cgc act cgc cgt cgc ctg tac 12054

Leu Lys Arg Val Thr Ala Asp Leu Asp Arg Thr Arg Arg Arg Leu Tyr

3985

3990

3995

4000

gag gtg gtc gag cgt gag cag gag ccg atc gcg att gtg ggg atg gcg 12102

Glu Val Val Glu Arg Glu Gln Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala

4005

4010

4015

tgt cgt tac cca ggc ggg gcg acg tca ccc acg cga ctg tgg cat ctc 12150

Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Ala Thr Ser Pro Thr Arg Leu Trp His Leu

4020

4025

4030

gtc aag tcc cag acg gac gct atc ggg gag ttc ccg acc gac cgt gga 12198

Val Lys Ser Gln Thr Asp Ala Ile Gly Glu Phe Pro Thr Asp Arg Gly

4035

4040

4045

tgg aac ctg gag cag ctc tac gac ccg gac ccc gac cgc tca gga acc 12246

Trp Asn Leu Glu Gln Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp Arg Ser Gly Thr

4050

4055

4060

agt tac acg cgc agc gga ggg ttt ctc tat gac gcg ggc gac ttc gac 12294

Ser Tyr Thr Arg Ser Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly Asp Phe Asp

4065

4070

4075

4080

gcc gcg ttc ttc gag ttg tca ccg cgt gag gcg ctg gca atg gac ccg 12342
Ala Ala Phe Phe Glu Leu Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro

4085

4090

4095

cag cag cgc ctg ctg ctc gaa acc act tgg gaa acg ttc gaa cag ggc 12390
Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu Thr Phe Glu Gln Gly

4100

4105

4110

gga atc gac ccg agg tcc atg cgc gga agc cgg acc ggg gtt ttc gtg 12438
Gly Ile Asp Pro Arg Ser Met Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Val

4115

4120

4125

ggg atc aat ccg gag gac tac acc acc gga tac aca cat cag ccc tca 12486
Gly Ile Asn Pro Glu Asp Tyr Thr Thr Gly Tyr Thr His Gln Pro Ser

4130

4135

4140

aac gca gtc gag ggc tac ctg ctc act ggc agc gcg gca agc att gcg 12534
Asn Ala Val Glu Gly Tyr Leu Leu Thr Gly Ser Ala Ala Ser Ile Ala

4145

4150

4155

4160

tca ggc cgt atc tcc tac aac ttc ggg ctc gaa ggc cct gcg atc act 12582
Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Asn Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Ile Thr

4165

4170

4175

~~atc gac acc gcg tgt tcc tcc tcg ctc gtc gcc ctg cat ctg gcc tgc 12630~~
Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys

4180

4185

4190

caa gcg ctc cgg tcc ggt gaa tgc acc atg gcg ctc gca ggc ggc gcc 12678

Gln Ala Leu Arg Ser Gly Glu Cys Thr Met Ala Leu Ala Gly Gly Ala
4195 4200 4205

tcc gtc atg gcc act ccc ttc gtc ttc acc gag ttc tct cgc cag cgg 12726
Ser Val Met Ala Thr Pro Phe Val Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg
4210 4215 4220

ggc ctg gcc gca gac ggc cgg tgc aag gcg ttt tcg gcg gcg gcg gac 12774
Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala Ala Asp
4225 4230 4235 4240

ggg acc ggc tgg tcc gag ggt gtg ggg atg ctg ctg gtg gag cgg ctc 12822
Gly Thr Gly Trp Ser Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu
4245 4250 4255

tcc gac gcc cgc cgc aac ggt cac cgt gtc ctg gcc gtc gtc cgc ggc 12870
Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly
4260 4265 4270

agc gcc gtc aac cag gac ggc gca agc aac ggc ctg acc gca ccc aac 12918
Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn
4275 4280 4285

ggt cgt tca caa gtc aag gtc atc cgc cag gct ttg gcc aac gca cac 12966
~~Gly Arg Ser Gln Val Lys Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala His~~
4290 4295 4300

ctc tcc cct gcc gat gtc gat gcg gtg gag gcc cac ggc acg ggg acc 13014
Leu Ser Pro Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr

4305

4310

4315

4320

acc ctg ggc gac ccg atc gag gct caa gcc ctc gtc gaa gcc tac ggt 13062
Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Val Glu Ala Tyr Gly

4325

4330

4335

cag gac cgc ccc aac ggc cgc ccc ctc tgg ctc gga acc ctc aag tcc 13110
Gln Asp Arg Pro Asn Gly Arg Pro Leu Trp Leu Gly Thr Leu Lys Ser

4340

4345

4350

aac atc ggg cac tcc atg gcc gct gcg ggt gtg ggc ggg gtc atc aag 13158
Asn Ile Gly His Ser Met Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys

4355

4360

4365

atg gtg atg gcg ctg cgg aat ggt ctg ctg ccg cgg acg ttg cat gtg 13206
Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Val

4370

4375

4380

gat gag ccg tcg ccg cat gtg gac tgg tcc gcg ggt gcg gtg cag ctg 13254
Asp Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Gln Leu

4385

4390

4395

4400

ctg acg gag acg gtg ccc tgg ccc ggc ggg gag ggg cgg cta cgg cgg 13302
Leu Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Leu Arg Arg

4405

4410

4415

gca gga gtg tca tca ttc ggc gtc agc ggc acc aac gcc cac gtc atc 13350
Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile

4420

4425

4430

ctc gag gaa gca ccc gcc cac aac atc ccg tca gac aca ccc gcc gac 13398
Leu Glu Glu Ala Pro Ala His Asn Ile Pro Ser Asp Thr Pro Ala Asp

4435

4440

4445

gac gtc ccg gga gaa tca gcc gcc gac gag gat gcc ggt agt ggc gat 13446
Asp Val Pro Gly Glu Ser Ala Ala Asp Glu Asp Ala Gly Ser Gly Asp

4450

4455

4460

gag gct gct gcc ggc agt cca ggg gtg tgg ccg tgg ctg gtg tgc gcc 13494
Glu Ala Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu Val Ser Ala

4465

4470

4475

4480

aag tcg cag ccg gcc ctg cgc gcc cag gcc cag gcc ctg cac gcc cac 13542
Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu His Ala His

4485

4490

4495

ctc acc gac cac ccc ggc ctc gac ctc gcc gac gtc ggg tac acc ctc 13590
Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly Tyr Thr Leu

4500

4505

4510

gcc cac gcc cgc gcc gtg ttc gac cac cgc gcc acc ctc atc gcc gcc 13638
Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala Thr Leu Ile Ala Ala

4515

4520

4525

gac cgc gac acc ttc ctg caa gca ctc cag gca ctc gcc gca ggc gaa 13686
Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala Ala Gly Glu

4530

4535

4540

ccc cac ccc gcc gtc atc cac agc agc gcc cca ggc ggg acc ggg acc 13734
 Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro Gly Gly Thr Gly Thr
 4545 4550 4555 4560

ggg gag gcc gca gga aag acc gca ttc atc tgc tcc gga cag ggc acc 13782
 Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly Gln Gly Thr
 4565 4570 4575

caa cgc ccc ggc atg gcc cac ggc ctc tac cac acc cac ccc gtc ttc 13830
 Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His Thr His Pro Val Phe
 4580 4585 4590

gcc gcc gca ctc aac gac atc tgc acc cac ctc gac ccc cac ctc gac 13878
 Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu Asp Pro His Leu Asp
 4595 4600 4605

cac ccc ctc ctc ccc ctc ctc acc cag gac ccc aac acc cag gac acc 13926
 His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp Thr
 4610 4615 4620

acc acc ctc gaa gaa gcg gcc gca ctg ctc cag cag acc cgc tac gcc 13974
 Thr Thr Leu Glu Glu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Arg Tyr Ala
 4625 4630 4635 4640

~~cag ccc gcc ctc ttc gcc ttc cag gtc gcc ctc cac cgc ctc ctc acc 14022~~
 Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu Thr
 4645 4650 4655

gac ggc tac cac atc acc ccc cac tac tac gcc gga cac tcc ctc ggc 14070

Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly

4660

4665

4670

gaa atc acc gcc gcc cac ctc gcc ggc atc ctc acc ctc acc gac gcc 14118

Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala

4675

4680

4685

acc acc ctc atc acc caa cgc gcc acc ctc atg caa acc atg ccc ccc 14166

Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro Pro

4690

4695

4700

ggc acc atg acc acc ctc cac acc acc ccc cac cac atc acc cac cac 14214

Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His His

4705

4710

4715

4720

ctc acc gcc cac gaa aac gac ctc gcc atc gcc gcc atc aac acc ccc 14262

Leu Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro

4725

4730

4735

acc tcc ctc gtc atc agc ggc acc ccc cac acc gtc caa cac atc acc 14310

Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile Thr

4740

4745

4750

acc ctc tgc caa caa caa ggc atc aaa acc aaa acc ctc ccc acc aac 14358

Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr Asn

4755

4760

4765

cac gcc ttc cac tcc ccc cac acc aac ccc atc ctc aac caa ctc cac 14406

His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu His

4770

4775

4780

cag cac acc caa acc ctc acc tac cac cca ccc cac acc ccc ctc atc 14454
Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu Ile
4785 4790 4795 4800

acc gcc aac acc cca ccc gac caa ctc ctc acc ccc cac tac tgg acc 14502
Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr
4805 4810 4815

caa caa gcc cgc aac acc gtc gac tac gcc acc acc acc caa acc ctc 14550
Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu
4820 4825 4830

cac caa cac ggc gtc acc acc tac atc gaa ctc gga ccc gac aac acc 14598
His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr
4835 4840 4845

ctc acc acc ctc acc cac gac aac ctc ccc aac acc ccc acc acc acc 14646
Leu Thr Thr Leu Thr His Asp Asn Leu Pro Asn Thr Pro Thr Thr Thr
4850 4855 4860

ctc acc ctc acc cac ccc cac cac cac ccc caa acc cac ctc ctc acc 14694
Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu Thr
4865 4870 4875 4880

aac ctc gcc aaa acc acc acc acc tgg cac ccc cac cac tac acc cac 14742
Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr His
4885 4890 4895

cac cac aac caa ccc cac acc cac acc cac ctc gac ctc ccc acc tac 14790
His His Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr

4900

4905

4910

ccc ttc caa cac cac cac tac tgg ctc caa cca ccc ggc aag ccg agc 14838
Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu Gln Pro Pro Gly Lys Pro Ser

4915

4920

4925

gac ccg tca ccg agc gaa ggc cgt gag caa gcc acg acc cca tca acc 14886
Asp Pro Ser Pro Ser Glu Gly Arg Glu Gln Ala Thr Thr Pro Ser Thr

4930

4935

4940

ccg ctg cgt gat gtc ctc gtg ggc aag tct ccg cag gag cga gac gaa 14934
Pro Leu Arg Asp Val Leu Val Gly Lys Ser Pro Gln Glu Arg Asp Glu

4945

4950

4955

4960

gag ctg ttg cgc ctg gtg cgc acc cat gcg gcc gct gtg ctg ggc cat 14982
Glu Leu Leu Arg Leu Val Arg Thr His Ala Ala Ala Val Leu Gly His

4965

4970

4975

gcc act ccc gaa gtg atc gtt ccg aac aag gcc ttc aaa gag ctg ggt 15030
Ala Thr Pro Glu Val Ile Val Pro Asn Lys Ala Phe Lys Glu Leu Gly

4980

4985

4990

ttt gat tct ctc gcc gca att cag ctt cgt aat cga ctg ctt gct gac 15078
Phe Asp Ser Leu Ala Ala Ile Gln Leu Arg Asn Arg Leu Leu Ala Asp

4995

5000

5005

gtt gac ctg ccg ctt ccg gcc acg ctg atc ttc gat tac ccc act ccg 15126
Val Asp Leu Pro Leu Pro Ala Thr Leu Ile Phe Asp Tyr Pro Thr Pro

5010

5015

5020

atg gcg ctt tgc cag ttc ctc cgg gcg gcg atc gtc gga gcg gac aca 15174
Met Ala Leu Cys Gln Phe Leu Arg Ala Ala Ile Val Gly Ala Asp Thr

5025

5030

5035

5040

ggc acg acc act cgt ctg ccg cta act gcg gtc ccc gcc gac gag ccg 15222
Gly Thr Thr Thr Arg Leu Pro Leu Thr Ala Val Pro Ala Asp Glu Pro

5045

5050

5055

atc gcc atc gtc ggc atg gcc tgt cgg tac ccc ggt gat gta cgg acg 15270
Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Asp Val Arg Thr

5060

5065

5070

gtc gat gat ctc tgg cag gtg gtc agt ggt ggc cat gac gcg atc ggc 15318
Val Asp Asp Leu Trp Gln Val Val Ser Gly Gly His Asp Ala Ile Gly

5075

5080

5085

gga ttc ccg acg aac cgt ggg tgg gac ctc gac acg ctg tac aac ccg 15366
Gly Phe Pro Thr Asn Arg Gly Trp Asp Leu Asp Thr Leu Tyr Asn Pro

5090

5095

5100

gac ccg gac cac cac gga acc agc tac acc cgg agc ggc gga ttc ctt 15414
Asp Pro Asp His His Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ser Gly Gly Phe Leu

5105

5110

5115

5120

tac gac gca ggc aat ttc gat ccc gac ttc ttc ggt atc agt ccg cgt 15462

Tyr Asp Ala Gly Asn Phe Asp Pro Asp Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg
5125 5130 5135

gag gca ctg gcg atg gac ccg cag cag cgg ctg ctg ctg gaa aca gcg 15510
Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala
5140 5145 5150

tgg gag agc atc gaa cac gcc tgc atc aac ccc gac agc ctc cgt ggc 15558
Trp Glu Ser Ile Glu His Ala Cys Ile Asn Pro Asp Ser Leu Arg Gly
5155 5160 5165

aca cca acc ggc gtc ttc gcc ggg ctg acc tac cac gac tac gcc gcg 15606
Thr Pro Thr Gly Val Phe Ala Gly Leu Thr Tyr His Asp Tyr Ala Ala
5170 5175 5180

cgc ttt ccc aca gct ccg gca ggg ttc gag ggg tat ctc ggg cac gga 15654
Arg Phe Pro Thr Ala Pro Ala Gly Phe Glu Gly Tyr Leu Gly His Gly
5185 5190 5195 5200

agc gca ggc agt atc gcc tcg ggt cgt gtc gcc tac gct ctc ggc ctg 15702
Ser Ala Gly Ser Ile Ala Ser Gly Arg Val Ala Tyr Ala Leu Gly Leu
5205 5210 5215

gaa ggt ccg gcc ctc aca gtc gac act gcc tgc tct tcg tcc ctg gtc 15750
Glu Gly Pro Ala Leu Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val
5220 5225 5230

gct ctg cac ctg gcc tgt cag gcg ctg cgg tcc ggc gag tgt tcc atg 15798
Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ala Leu Arg Ser Gly Glu Cys Ser Met

5235

5240

5245

gcc ctc gcg ggt ggc gtc acg gtg atg tca acc ccg gcc ggg ttc gtg 15846
Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Thr Pro Ala Gly Phe Val

5250

5255

5260

gag ttt tcg cgg cag cgg ggc ctg gcc gtg gac ggg cgg tgc aag gcg 15894
Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Val Asp Gly Arg Cys Lys Ala

5265

5270

5275

5280

ttc tcg gca gcg gct gac ggc acc ggc tgg ggt gag ggt gtc gga atg 15942
Phe Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Met

5285

5290

5295

ctg ctg gtg gag cgg ctg tcg gac gcg cgg cgg ctc ggt cac cga atc 15990
Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Leu Gly His Arg Ile

5300

5305

5310

ctc gcg gtg gtg cgt ggc agt gcg gtc aat cag gac ggt gcg agc aac 16038
Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn

5315

5320

5325

ggg ctg acg gcg ccc aac ggg ccg tcc cag gag cgt gtc atc cgc ctg 16086
Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Glu Arg Val Ile Arg Leu

5330

5335

5340

gcc ctg gcc aac gcg gac ctg acc ccc gcc gac gtc gat gcg gtg gag 16134
Ala Leu Ala Asn Ala Asp Leu Thr Pro Ala Asp Val Asp Ala Val Glu

5345

5350

5355

5360

gcc cac ggc acc ggc acc act ttg ggc gac ccg atc gag gcc cag gcc 16182
Ala His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala

5365

5370

5375

ctc ctc gcc acc tac gga cag gac cgc ccc ggc aac gaa ccg ctg tgg 16230
Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Gly Asn Glu Pro Leu Trp

5380

5385

5390

ctg ggc tcg atg aag tcg aac atc ggc cac gcg cag gct gcc gca ggt 16278
Leu Gly Ser Met Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly

5395

5400

5405

gtg ggc ggg gtc atc aag atg gtg atg gcg ctg cgg aat ggt ctg ctg 16326
Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu

5410

5415

5420

ccg cgg acg ttg cat gtg gat gag ccg tcg ccg cat gtg gac tgg tcc 16374
Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser

5425

5430

5435

5440

gcg ggg gcg gtg cag ctg ctg acg gag acg gtg ccc tgg ccc ggc ggg 16422
Ala Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly

5445

5450

5455

gag ggg cgg ctg cgg cgg gca gga gtg tca tcg ttc ggc gtc agc ggc 16470
Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly

5460

5465

5470

acc aac gcc cac gtc atc ctc gaa gaa gca ccc gcc cac aac atc ccg 16518

Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala Pro Ala His Asn Ile Pro

5475

5480

5485

tca gac aca ccc gcc gac gac gcc ccg gga gaa gca gcc gcc gac gat 16566

Ser Asp Thr Pro Ala Asp Asp Ala Pro Gly Glu Ala Ala Ala Asp Asp

5490

5495

5500

gtt ccg ggg gaa gcg gcc ggc gac gac gcc ggt acc ggc ggg gaa gcg 16614

Val Pro Gly Glu Ala Ala Gly Asp Asp Ala Gly Thr Gly Gly Glu Ala

5505

5510

5515

5520

act ggt cct gct gcc ggc agt cca ggg gtg tgg ccg tgg ctg gtg tcg 16662

Thr Gly Pro Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu Val Ser

5525

5530

5535

gcc aag tcg cag ccg gcc ctg cgc gcc cag gcc cag gcc ctg cac gcc 16710

Ala Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu His Ala

5540

5545

5550

cac ctc acc gac cac ccc ggc ctc gac ctc gcc gac gtc ggg tac acc 16758

His Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly Tyr Thr

5555

5560

5565

~~ctc gcc cac gcc cgc gcc gtg ttc gac cac cgc gcc acc ctc atc gcc~~ 16806

Leu Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala Thr Leu Ile Ala

5570

5575

5580

gcc gac cgc gac acc ttc ctg caa gca ctc cag gca ctc gcc gca ggc 16854

Ala Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala Ala Gly
5585 5590 5595 5600

gaa ccc cac ccc gcc gtc atc cac agc agc gcc cca ggc ggg acc ggg 16902
Glu Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro Gly Gly Thr Gly
5605 5610 5615

acc ggg gag gcc gca gga aag acc gca ttc atc tgc tcc gga cag ggc 16950
Thr Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly Gln Gly
5620 5625 5630

acc caa cgc ccc ggc atg gcc cac ggc ctc tac cac acc cac ccc gtc 16998
Thr Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His Thr His Pro Val
5635 5640 5645

ttc gcc gcc gca ctc aac gac atc tgc acc cac ctc gac ccc cac ctc 17046
Phe Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu Asp Pro His Leu
5650 5655 5660

gac cac ccc ctc ctc ccc ctc ctc acc cag gac ccc aac acc cag gac 17094
Asp His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp
5665 5670 5675 5680

acc acc acc ctc gaa gaa gcg gcc gca ctg ctc cag cag acc ccg tac 17142
Thr Thr Thr Leu Glu Glu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Pro Tyr
5685 5690 5695

gcc cag ccc gcc ctc ttc gcc ttc cag gtc gcc ctc cac cgc ctc ctc 17190
Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu

5700

5705

5710

acc gac ggc tac cac atc acc ccc cac tac tac gcc gga cac tcc ctc 17238
Thr Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu

5715

5720

5725

ggc gaa atc acc gcc gcc cac ctc gcc ggc atc ctc acc ctc acc gac 17286
Gly Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp

5730

5735

5740

gcc acc acc ctc atc acc caa cgc gcc acc ctc atg caa acc atg ccc 17334
Ala Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro

5745

5750

5755

5760

ccc ggc acc atg acc acc ctc cac acc acc ccc cac cac atc acc cac 17382
Pro Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His

5765

5770

5775

cac ctc acc gcc cac gaa aac gac ctc gcc atc gcc gcc atc aac acc 17430
His Leu Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr

5780

5785

5790

ccc acc tcc ctc gtc atc agc ggc acc ccc cac acc gtc caa cac atc 17478
Pro Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile

5795

5800

5805

acc acc ctc tgc caa caa caa ggc atc aaa acc aaa acc ctc ccc acc 17526
Thr Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr

5810

5815

5820

aaa aac gcc ttc cac tcc ccc cac acc aac ccc atc ctc aac caa ctc 17574

Lys Asn Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu

5825 5830 5835 5840

cac cag cac acc caa acc ctc acc tac cac cca ccc cac acc ccc ctc 17622

His Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu

5845 5850 5855

atc acc gcc aac acc cca ccc gac caa ctc ctc acc ccc cac tac tgg 17670

Ile Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp

5860 5865 5870

acc caa caa gcc cgc aac acc gtc gac tac gcc acc acc acc caa acc 17718

Thr Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr Gln Thr

5875 5880 5885

ctc cac caa cac ggc gtc acc acc tac atc gaa ctc gga ccc gac aac 17766

Leu His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn

5890 5895 5900

acc ctc acc acc ctc acc cac cac aac ctc ccc aac acc ccc acc acc 17814

Thr Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Thr Pro Thr Thr

5905 5910 5915 5920

acc ctc acc ctc acc cac ccc cac cac cac ccc caa acc cac ctc ctc 17862

Thr Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu

5925 5930 5935

acc aac ctc gcc aaa acc acc acc acc tgg cac ccc cac cac tac acc 17910
Thr Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr

5940

5945

5950

cac cac cac aac caa ccc cac acc cac acc cac ctc gac ctc ccc acc 17958
His His His Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr

5955

5960

5965

tac ccc ttc caa cac cag cac tac tgg ctc gaa agc aca cag ccg ggt 18006
Tyr Pro Phe Gln His Gln His Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly

5970

5975

5980

gcc gga tcc ggt tgc ggt tcc ggt tcc ggg cgg gca ggg act gcg ggc 18054
Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Ala Gly Thr Ala Gly
5985 5990 5995 6000

ggg acg gca gag gtg gag tgc cgg ttc tgg gac gcg gtg gcc cgc cag 18102
Gly Thr Ala Glu Val Glu Ser Arg Phe Trp Asp Ala Val Ala Arg Gln

6005

6010

6015

gac ctg gaa acg gtc gcg acc acg ctc gcc gtg ccc ccc tcc gcc ggc 18150
Asp Leu Glu Thr Val Ala Thr Thr Leu Ala Val Pro Pro Ser Ala Gly

6020

6025

6030

ctg gac acg gtg gtg ccc gca ctc tcc gcc tgg cac cgc cac caa cac 18198
Leu Asp Thr Val Val Pro Ala Leu Ser Ala Trp His Arg His Gln His

6035

6040

6045

gac caa gcc cgc atc aac acc tgg acc tac cag gaa acc tgg aaa ccc 18246

Asp Gln Ala Arg Ile Asn Thr Trp Thr Tyr Gln Glu Thr Trp Lys Pro

6050

6055

6060

ctc acc ctc ccc acc acc cac caa ccc cac caa acc tgg ctc atc gcc 18294

Leu Thr Leu Pro Thr Thr His Gln Pro His Gln Thr Trp Leu Ile Ala

6065

6070

6075

6080

atc ccc gaa acc cag acc cac cac ccc cac atc acc aac atc ctc acc 18342

Ile Pro Glu Thr Gln Thr His His Pro His Ile Thr Asn Ile Leu Thr

6085

6090

6095

aac ctc cac cac cac ggc atc acc ccc atc ccc ctc acc ctc aac cac 18390

Asn Leu His His His Gly Ile Thr Pro Ile Pro Leu Thr Leu Asn His

6100

6105

6110

acc cac acc aac ccc caa cac ctc cac cac acc cga caa caa gcc caa 18438

Thr His Thr Asn Pro Gln His Leu His His Thr Arg Gln Gln Ala Gln

6115

6120

6125

aac cac acc acc gga ccc atc acc ggc ctg ctc tcc ctc ctc gcc ctc 18486

Asn His Thr Thr Gly Pro Ile Thr Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu

6130

6135

6140

gac gaa aca ccc cac ccc cac cac ccc cac aca ccc acc ggc acc ctc 18534

Asp Glu Thr Pro His Pro His His Pro His Thr Pro Thr Gly Thr Leu

6145

6150

6155

6160

ctc aac ctc acc ctc acc caa acc cac acc caa acc cac cca cca acc 18582

Leu Asn Leu Thr Leu Thr Gln Thr His Thr Gln Thr His Pro Pro Thr

6165

6170

6175

ccc ctc tgg tac gcc acc acc aac gcc acc acc acc cac ccc aac gac 18630
Pro Leu Trp Tyr Ala Thr Thr Asn Ala Thr Thr Thr His Pro Asn Asp

6180

6185

6190

ccc ctc aca cac ccc acc caa gcc caa acc tgg gga ctc gcc cgc acc 18678
Pro Leu Thr His Pro Thr Gln Ala Gln Thr Trp Gly Leu Ala Arg Thr

6195

6200

6205

acc ctc ctc gaa cac ccc acc cac acc gcc gga atc atc gac ctc ccc 18726
Thr Leu Leu Glu His Pro Thr His Thr Ala Gly Ile Ile Asp Leu Pro

6210

6215

6220

acc acc ccc acc ccc cac acc ctc cac cac ctc acc caa acc ctc acc 18774
Thr Thr Pro Thr Pro His Thr Leu His His Leu Thr Gln Thr Leu Thr

6225

6230

6235

6240

caa ccc cac cac caa acc caa ctc gcc atc cgc acc acc ggc acc cac 18822
Gln Pro His His Gln Thr Gln Leu Ala Ile Arg Thr Thr Gly Thr His

6245

6250

6255

acc cgc cgc ctc acc ccc acc acc ctc acc ccc aca cac caa cca ccc 18870
Thr Arg Arg Leu Thr Pro Thr Thr Leu Thr Pro Thr His Gln Pro Pro

6260

6265

6270

acc ccc acc ccc cac gga acc acc ctc atc acc ggc gga acc ggc gcc 18918
Thr Pro Thr Pro His Gly Thr Thr Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Ala

6275

6280

6285

ctc gcc acc cac ctc acc cac cac ctc acc acc cac caa ccc acc caa 18966
Leu Ala Thr His Leu Thr His His Leu Thr Thr His Gln Pro Thr Gln

6290

6295

6300

cac ctc ctc ctc acc agc cga acc ggc ccc cac acc ccc cac gca caa 19014
His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Thr Gly Pro His Thr Pro His Ala Gln

6305

6310

6315

6320

cac ctc acc acc caa ctc caa caa aaa ggc atc cac ctc acc atc acc 19062
His Leu Thr Thr Gln Leu Gln Gln Lys Gly Ile His Leu Thr Ile Thr

6325

6330

6335

acc tgc gac acc agc aac cca gac caa ctc caa caa ctc ctc aac acc 19110
Thr Cys Asp Thr Ser Asn Pro Asp Gln Leu Gln Gln Leu Leu Asn Thr

6340

6345

6350

atc ccc cca caa cac ccc ctc acc acc gtc atc cac acc gca ggc atc 19158
Ile Pro Pro Gln His Pro Leu Thr Thr Val Ile His Thr Ala Gly Ile

6355

6360

6365

ctc gac gac gcc acc ctc acc aac ctc acc ccc acc caa ctc aac aac 19206
Leu Asp Asp Ala Thr Leu Thr Asn Leu Thr Pro Thr Gln Leu Asn Asn

6370

6375

6380

gtc ctc cgc gcc aaa gcc cac agc gcc cac ctc ctc cac caa ctc acc 19254
Val Leu Arg Ala Lys Ala His Ser Ala His Leu Leu His Gln Leu Thr

6385

6390

6395

6400

caa cac acc ccc ctc aac gcc ttc gtc ctc tac tcc tcc gcc gcc gcc 19302
Gln His Thr Pro Leu Asn Ala Phe Val Leu Tyr Ser Ser Ala Ala Ala

6405

6410

6415

acc ttc ggc gca ccc ggc caa gcc aac tac gcc gca gcc aac gcc tac 19350
Thr Phe Gly Ala Pro Gly Gln Ala Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Tyr

6420

6425

6430

ctc gac gcc ctc gcc cac cac cgc cac acc cac cac ctc ccc gcc acc 19398
Leu Asp Ala Leu Ala His His Arg His Thr His His Leu Pro Ala Thr

6435

6440

6445

agc atc gcc tgg ggc acc tgg caa gga aac gga ctg gcg act ggt caa 19446
Ser Ile Ala Trp Gly Thr Trp Gln Gly Asn Gly Leu Ala Thr Gly Gln

6450

6455

6460

gtc agc gaa cat ctc cgc cgc cgc ggg atg ttc gcc atg ccg ccc gag 19494
Val Ser Glu His Leu Arg Arg Arg Gly Met Phe Ala Met Pro Pro Glu

6465

6470

6475

6480

ttg gcg gtc aca gct gtt gac ggc gcg atc gcg agc ggg cgc ccg agt 19542
Leu Ala Val Thr Ala Val Asp Gly Ala Ile Ala Ser Gly Arg Pro Ser

6485

6490

6495

ctc ctc gtc gcc gat atc gac tgg aag aaa ttg gga ccg gtt ctc tcc 19590
Leu Leu Val Ala Asp Ile Asp Trp Lys Lys Leu Gly Pro Val Leu Ser

6500

6505

6510

agc aag tcg tcg gtc ttg ctc gag gac ctt ccc cag gca cag gga act 19638

Ser Lys Ser Ser Val Leu Leu Glu Asp Leu Pro Gln Ala Gln Gly Thr

6515

6520

6525

gag gag gcg cgc agt acc gtt gag cag acg gag agc aca aac ctc cgg 19686

Glu Glu Ala Arg Ser Thr Val Glu Gln Thr Glu Ser Thr Asn Leu Arg

6530

6535

6540

caa ctc ctc atg ggt cgg tca cgt tcc gag cag gaa gaa gag ctg ctc 19734

Gln Leu Leu Met Gly Arg Ser Arg Ser Glu Gln Glu Glu Glu Leu Leu

6545

6550

6555

6560

agc ctc gtc cgc atc cac tcc gcg gca gtg ctc ggg cgc gac gac tcc 19782

Ser Leu Val Arg Ile His Ser Ala Ala Val Leu Gly Arg Asp Asp Ser

6565

6570

6575

gag gcc atc ccg ccc ggt cgg ctg ttc agg gat cta ggg ttc gac tcg 19830

Glu Ala Ile Pro Pro Gly Arg Leu Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser

6580

6585

6590

ctt gcg gcg gtg gag ctt cgc aac cac ctc gca gca cag acg gag ctg 19878

Leu Ala Ala Val Glu Leu Arg Asn His Leu Ala Ala Gln Thr Glu Leu

6595

6600

6605

gct ctg ccg acg act ctc gtc ttc gat tac ccc agc ccc acc aag ctc 19926

Ala Leu Pro Thr Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Ser Pro Thr Lys Leu

6610

6615

6620

gcc caa ttt ctg ctc tcc gag atc gcg gag ttc cag ccc gac aac tca 19974

Ala Gln Phe Leu Leu Ser Glu Ile Ala Glu Phe Gln Pro Asp Asn Ser

6625	6630	6635	6640	
act ccg ctt ccg cga ccc cgg gca gag ctc gat gag ccg atc gcc atc				20022
Thr Pro Leu Pro Arg Pro Arg Ala Glu Leu Asp Glu Pro Ile Ala Ile				
	6645	6650	6655	
gtt ggc atg gcc tgt cgc ttc ccc ggc gga gtg acc tcg gcg gac gac				20070
Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Thr Ser Ala Asp Asp				
	6660	6665	6670	
ttc tgg gat ctg atc tcc tcc gag cag gac gcg atc ggc gga ttc ccc				20118
Phe Trp Asp Leu Ile Ser Ser Glu Gln Asp Ala Ile Gly Gly Phe Pro				
	6675	6680	6685	
acc gac cgc ggc tgg gac ctg gac acg ctc tac gac ccc gac ccc gac				20166
Thr Asp Arg Gly Trp Asp Leu Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp				
	6690	6695	6700	
cac ccc ggc acc tgc tac acc cga aac ggc gga ttc ctc tac gac gca				20214
His Pro Gly Thr Cys Tyr Thr Arg Asn Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala				
6705	6710	6715	6720	
ggc cac ttc gac gcc gaa ttc ttc ggc atc agc ccc cgc gaa gcc ctc				20262
Gly His Phe Asp Ala Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu				
	6725	6730	6735	
gcc atg gac ccc cag caa cga ctc ctc ctc gaa acc gcc tgg gaa acc				20310
Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Thr				
	6740	6745	6750	

atc gaa cac gcc ggc atc aac ccc cac acc ctc cac ggc acc ccc acc 20358
Ile Glu His Ala Gly Ile Asn Pro His Thr Leu His Gly Thr Pro Thr

6755

6760

6765

gga gtc ttc acc ggc acc aac gga cag gac cac gcg gca cac atc cgt 20406
Gly Val Phe Thr Gly Thr Asn Gly Gln Asp His Ala Ala His Ile Arg

6770

6775

6780

cag gcc ccg agc ggt acc gag gga ttc gtc ctg acc ggg gca gcc acc 20454
Gln Ala Pro Ser Gly Thr Glu Gly Phe Val Leu Thr Gly Ala Ala Thr

6785

6790

6795

6800

agc atc gcc tcc ggc cga atc tcc tac atc ctc ggg ttg gaa ggg cct 20502
Ser Ile Ala Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Ile Leu Gly Leu Glu Gly Pro

6805

6810

6815

gcg gtc acc ctc gac aca gcg tgt tcc tcc tcg ctc gtc gcc ctg cac 20550
Ala Val Thr Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His

6820

6825

6830

ctc gcc tgc cag tcc ctc agg tcc ggt gaa tgc acc atg gcc ttg gcc 20598
Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Cys Thr Met Ala Leu Ala

6835

6840

6845

ggc ggg gcc acg gtc atg acc acc ccg atc acc ttc acc gaa ttc gcc 20646
Gly Gly Ala Thr Val Met Thr Thr Pro Ile Thr Phe Thr Glu Phe Ala

6850

6855

6860

cgc caa cgc gga ctc gcc ccc gac ggg cgt tgc aag gcg ttc tcg gcg 20694
 Arg Gln Arg Gly Leu Ala Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ala
 6865 6870 6875 6880

gcg gct gac ggt acc ggc tgg ggt gag ggt gtg ggg atg ctg ctg gtg 20742
 Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val
 6885 6890 6895

gag cgg ctc tcc gac gcc cgc cgc aac ggt cac cgt gtc ctg gcc gtg 20790
 Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val
 6900 6905 6910

gtg cgt ggc agt gcg gtc aac cag gac ggt gcg agc aac ggt ctg acc 20838
 Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr
 6915 6920 6925

gcg ccc aac ggg ccc tcc cag cag cgc gtc atc cgc cag gcc ctc gcc 20886
 Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala
 6930 6935 6940

aac gcg gac ctg acc ccc gcc gac gtc gat gcg gtg gag gcc cac ggc 20934
 Asn Ala Asp Leu Thr Pro Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly
 6945 6950 6955 6960

acc ggc acc act ttg ggc gac ccg atc gag gcc cag gcc atc ctc gcg 20982
 Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Ile Leu Ala
 6965 6970 6975

acc tac gga cag gac cgt ccc ggc aac ggg ccg ttg tgg ctg ggc tcc 21030

Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Gly Asn Gly Pro Leu Trp Leu Gly Ser
6980 6985 6990

gtc aag tcc aac gtc gga cac aca cag gcc gcg gcg ggc gtg gcc gga 21078
Val Lys Ser Asn Val Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly
6995 7000 7005

gtg atc aag atg gtg atg gcc ctc cgc cac cgg aca ctc cca ccg act 21126
Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg His Arg Thr Leu Pro Pro Thr
7010 7015 7020

ctc cac gcg gat gag ccg tcg ccg cat gtg gac tgg tcc gcg ggt gcg 21174
Leu His Ala Asp Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala
7025 7030 7035 7040

gtg cag ctg ctg acg gag acg gtg ccc tgg ccc ggc ggg gag ggg ccg 21222
Val Gln Leu Leu Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg
7045 7050 7055

ccg cgg cgg gca gga gtg tca tca ttc ggc gtc agc ggc acc aac gcc 21270
Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala
7060 7065 7070

cac gtc atc ctc gaa gaa gca ccc gcc gac gac gtt ccg ggg gga cca 21318
His Val Ile Leu Glu Glu Ala Pro Ala Asp Asp Val Pro Gly Gly Pro
7075 7080 7085

ccc gcc gac gag gat gcc ggt agt ggc gag gag gct gct gcc ggc agt 21366
Pro Ala Asp Glu Asp Ala Gly Ser Gly Glu Glu Ala Ala Ala Gly Ser

7090	7095	7100	
cct ggg gtg tgg ccg tgg ctg gtg tcg gcc aag tcg cag ccg gcc ctg			21414
Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu Val Ser Ala Lys Ser Gln Pro Ala Leu			
7105	7110	7115	7120
cgc gcc cag gcc cag gcc ctg cac gcc cac ctc acc gac cac ccc ggc			21462
Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu His Ala His Leu Thr Asp His Pro Gly			
7125	7130	7135	
ctc gac ctc gcc gac gtc gga tac acc ctc gcc cac gcc cgc gcc gtg			21510
Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly Tyr Thr Leu Ala His Ala Arg Ala Val			
7140	7145	7150	
ttc gac cac cgc gcc acc ctc atc gcc gcc gac cgc gac acc ttc ctg			21558
Phe Asp His Arg Ala Thr Leu Ile Ala Ala Asp Arg Asp Thr Phe Leu			
7155	7160	7165	
caa gca ctc cag gca ctc gcc gca ggc gaa ccc cac ccc gcc gtc atc			21606
Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro His Pro Ala Val Ile			
7170	7175	7180	
cac agc agc gcc cca ggc ggg acc ggg acc ggg gag gcc gca gga aag			21654
His Ser Ser Ala Pro Gly Gly Thr Gly Thr Gly Glu Ala Ala Gly Lys			
7185	7190	7195	7200
acc gca ttc atc tgc tcc gga cag ggc acc caa cgc ccc ggc atg gcc			21702
Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly Gln Gly Thr Gln Arg Pro Gly Met Ala			
7205	7210	7215	

cac ggc ctc tac cac acc cac ccc gtc ttc gcc gcc gca ctc aac gac 21750
His Gly Leu Tyr His Thr His Pro Val Phe Ala Ala Ala Leu Asn Asp

7220

7225

7230

atc tgc acc cac ctc gac ccc cac ctc gac cac ccc ctc ctc ccc ctc 21798
Ile Cys Thr His Leu Asp Pro His Leu Asp His Pro Leu Leu Pro Leu

7235

7240

7245

ctc acc caa aac gac aac gac aac gac aac gag gac gcg gcc gca ctg 21846
Leu Thr Gln Asn Asp Asn Asp Asn Asp Asn Glu Asp Ala Ala Ala Leu

7250

7255

7260

ctc cag cag acc ccg tac gcc cag ccc gcc ctc ttc gcc ttc cag gtc 21894
Leu Gln Gln Thr Pro Tyr Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val

7265

7270

7275

7280

gcc ctc cac cgc ctc ctc acc gac ggc tac cac atc acc ccc cac tac 21942
Ala Leu His Arg Leu Leu Thr Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr

7285

7290

7295

tac gcc gga cac tcc ctc ggc gaa atc acc gcc gcc cac ctc gcc ggc 21990
Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly

7300

7305

7310

atc ctc acc ctc acc gac gcc acc acc ctc atc acc caa cgc gcc acc 22038
Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr

7315

7320

7325

ctc atg caa acc atg ccc ccc ggc acc atg acc acc ctc cac acc acc 22086
Leu Met Gln Thr Met Pro Pro Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr

7330

7335

7340

cca cac cac atc acc cac cac ctc acc gcc cac gaa aac gac ctc gcc 22134
Pro His His Ile Thr His His Leu Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala

7345

7350

7355

7360

atc gcc gcc atc aac acc ccc acc tcc ctc gtc atc agc ggc acc ccc 22182
Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro

7365

7370

7375

cac acc gtc caa cac atc acc acc ctc tgc caa caa caa ggc atc aaa 22230
His Thr Val Gln His Ile Thr Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys

7380

7385

7390

acc aaa acc ctc ccc acc aac cac gcc ttc cac tcc ccc cac acc aac 22278
Thr Lys Thr Leu Pro Thr Asn His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn

7395

7400

7405

ccc atc ctc aac caa ctc cac cag cac acc caa acc ctc acc tac cac 22326
Pro Ile Leu Asn Gln Leu His Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His

7410

7415

7420

cca ccc cac acc ccc ctc atc acc gcc aac acc cca ccc gac caa ctc 22374
Pro Pro His Thr Pro Leu Ile Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu

7425

7430

7435

7440

ctc acc ccc cac tac tgg acc caa caa gcc cgc aac acc gtc gac tac 22422

Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Tyr
7445 7450 7455

gcc acc acc acc caa acc ctc cac caa cac ggc gtc acc acc tac atc 22470
Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile
7460 7465 7470

gaa ctc gga ccc gac aac acc ctc acc acc ctc acc cac cac aac ctc 22518
Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu
7475 7480 7485

ccc aac acc ccc acc acc acc ctc acc ctc acc cac ccc cac cac cac 22566
Pro Asn Thr Pro Thr Thr Thr Leu Thr Leu Thr His Pro His His His
7490 7495 7500

ccc caa acc cac ctc ctc acc aac ctc gcc aaa acc acc acc acc tgg 22614
Pro Gln Thr His Leu Leu Thr Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp
7505 7510 7515 7520

cac ccc cac cac tac acc cac cac cac aac caa ccc cac acc cac acc 22662
His Pro His His Tyr Thr His His His Asn Gln Pro His Thr His Thr
7525 7530 7535

cac ctc gac ctc ccc acc tac ccc ttc caa cac cac cac tac tgg ctc 22710
His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu
7540 7545 7550

gaa cta ccc agc gcc caa acc agc ccc ggt caa agg cgt tct cgc cgc 22758
Glu Leu Pro Ser Ala Gln Thr Ser Pro Gly Gln Arg Arg Ser Arg Arg

7555

7560

7565

tcg gct cca gac acc gcc gag tcg gag ttc tgg gac gcg gtg aac gag 22806
 Ser Ala Pro Asp Thr Ala Glu Ser Glu Phe Trp Asp Ala Val Asn Glu
 7570 7575 7580

gaa gac ctc cag agc ctc gcc gaa acc ctc gac atc gac gcc tct gct 22854
 Glu Asp Leu Gln Ser Leu Ala Glu Thr Leu Asp Ile Asp Ala Ser Ala
 7585 7590 7595 7600

ctg gac acg gtg gtg ccc gca ctc tcc gcc tgg cac cgc cac caa cac 22902
 Leu Asp Thr Val Val Pro Ala Leu Ser Ala Trp His Arg His Gln His
 7605 7610 7615

gac caa gcc cgc atc aac acc tgg acc tac cag gaa acc tgg aaa ccc 22950
 Asp Gln Ala Arg Ile Asn Thr Trp Thr Tyr Gln Glu Thr Trp Lys Pro
 7620 7625 7630

ctc acc ctc ccc acc acc cac caa ccc cac caa acc tgg ctc atc gcc 22998
 Leu Thr Leu Pro Thr Thr His Gln Pro His Gln Thr Trp Leu Ile Ala
 7635 7640 7645

atc ccc gaa acc cag acc cac cac ccc cac atc acc aac atc ctc acc 23046
 Ile Pro Glu Thr Gln Thr His His Pro His Ile Thr Asn Ile Leu Thr

7650

7655

7660

aac ctc cac cac cac ggc atc acc ccc atc ccc ctc act gtc aac cac 23094
 Asn Leu His His His Gly Ile Thr Pro Ile Pro Leu Thr Val Asn His
 7665 7670 7675 7680

acc cac acc aac ccc caa cac ctc cac cac acc ctc cac cac acc cga 23142
Thr His Thr Asn Pro Gln His Leu His His Thr Leu His His Thr Arg

7685

7690

7695

caa caa gcc caa aac cac acc acc gga ccc atc acc ggc ctg ctc tcc 23190
Gln Gln Ala Gln Asn His Thr Thr Gly Pro Ile Thr Gly Leu Leu Ser

7700

7705

7710

ctc ctc gcc ctc gac gaa aca ccc cac ccc cac cac ccc cac aca ccc 23238
Leu Leu Ala Leu Asp Glu Thr Pro His Pro His His Pro His Thr Pro

7715

7720

7725

acc ggc acc ctc ctc aac ctc acc ctc ccc caa acc cac acc caa acc 23286
Thr Gly Thr Leu Leu Asn Leu Thr Leu Pro Gln Thr His Thr Gln Thr

7730

7735

7740

cac cca cca acc ccc ctc tgg tac gcc acc acc aac gcc acc acc acc 23334
His Pro Pro Thr Pro Leu Trp Tyr Ala Thr Thr Asn Ala Thr Thr Thr

7745

7750

7755

7760

cac ccc aac gac ccc ctc aca cac ccc acc caa gcc caa acc tgg gga 23382
His Pro Asn Asp Pro Leu Thr His Pro Thr Gln Ala Gln Thr Trp Gly

7765

7770

7775

ctc gcc cgc acc acc ctc ctc gaa cac ccc acc cac acc gcc gga atc 23430
Leu Ala Arg Thr Thr Leu Leu Glu His Pro Thr His Thr Ala Gly Ile

7780

7785

7790

atc gac ctc ccc acc acc ccc acc ccc cac acc ctc cac cac ctc acc 23478
 Ile Asp Leu Pro Thr Thr Pro Thr Pro His Thr Leu His His Leu Thr
 7795 7800 7805

caa acc ctc acc caa ccc cac cac caa acc caa ctc gcc atc cgc acc 23526
 Gln Thr Leu Thr Gln Pro His His Gln Thr Gln Leu Ala Ile Arg Thr
 7810 7815 7820

acc ggc acc cac acc cgc cgc ctc acc ccc acc acc ctc acc ccc aca 23574
 Thr Gly Thr His Thr Arg Arg Leu Thr Pro Thr Thr Leu Thr Pro Thr
 7825 7830 7835 7840

cac caa cca ccc acc ccc acc ccc cac gga acc acc ctc atc acc ggc 23622
 His Gln Pro Pro Thr Pro Thr Pro His Gly Thr Thr Leu Ile Thr Gly
 7845 7850 7855

gga acc ggc gcc ctc gcc acc cac ctc acc cac cac ctc acc acc cac 23670
 Gly Thr Gly Ala Leu Ala Thr His Leu Thr His His Leu Thr Thr His
 7860 7865 7870

caa ccc acc caa cac ctc ctc ctc acc agc cga acc ggc ccc cac acc 23718
 Gln Pro Thr Gln His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Thr Gly Pro His Thr
 7875 7880 7885

~~ccc cac gca caa cac ctc acc acc caa ctc caa caa aaa ggc atc cac~~ 23766
 Pro His Ala Gln His Leu Thr Thr Gln Leu Gln Gln Lys Gly Ile His
 7890 7895 7900

ctc acc atc acc acc tgc gac acc agc aac cca gac caa ctc caa caa 23814

Leu Thr Ile Thr Thr Cys Asp Thr Ser Asn Pro Asp Gln Leu Gln Gln
7905 7910 7915 7920

ctc ctc aac acc atc ccc cca caa cac ccc ctc acc acc gtc atc cac 23862
Leu Leu Asn Thr Ile Pro Pro Gln His Pro Leu Thr Thr Val Ile His
7925 7930 7935

acc gca ggc gtc aat ctc ttc gcc ccc gtg tcg gaa acc gat gcc gaa 23910
Thr Ala Gly Val Asn Leu Phe Ala Pro Val Ser Glu Thr Asp Ala Glu
7940 7945 7950

tcc ttc tct tcc gtt acg gca gcg aag gca acg ggc gcg gcg att ctg 23958
Ser Phe Ser Ser Val Thr Ala Ala Lys Ala Thr Gly Ala Ala Ile Leu
7955 7960 7965

cat gag ttg ctg ctg gac cat gaa acg ctt gaa cac ttc att ctc ttc 24006
His Glu Leu Leu Leu Asp His Glu Thr Leu Glu His Phe Ile Leu Phe
7970 7975 7980

tcg tcg ggc gcc ggc gct tgg ggc agc ggg aat cag tgc gca tac tcg 24054
Ser Ser Gly Ala Gly Ala Trp Gly Ser Gly Asn Gln Cys Ala Tyr Ser
7985 7990 7995 8000

gcg gcc aac gca tac ctg gac gcg ctc gcg acg cat cgt cag aca cat 24102
Ala Ala Asn Ala Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Thr His Arg Gln Thr His
8005 8010 8015

gga ctt ccc ggg gca tcg atc gcc tgg ggc ccc tgg gcc gga aag ggc 24150
Gly Leu Pro Gly Ala Ser Ile Ala Trp Gly Pro Trp Ala Gly Lys Gly

8020	8025	8030	
atg tcg gcc ggt gat gcg gct cat ggt tac ctg gaa aag cgc ggc att			24198
Met Ser Ala Gly Asp Ala Ala His Gly Tyr Leu Glu Lys Arg Gly Ile			
8035	8040	8045	

ctg ccg atg gag cca cgc atg gcg ctc gcg gca ttc cat cgt gcg cgg			24246
Leu Pro Met Glu Pro Arg Met Ala Leu Ala Ala Phe His Arg Ala Arg			
8050	8055	8060	

gcg cag cgg ccg aat tcc aac ctg atc atc gcg gac atc gac tgg gag			24294
Ala Gln Arg Pro Asn Ser Asn Leu Ile Ile Ala Asp Ile Asp Trp Glu			
8065	8070	8075	8080

cgc ttc gtc ccc gcc ttc acc gct cga cgc cac agc ccg ctc atc gag			24342
Arg Phe Val Pro Ala Phe Thr Ala Arg Arg His Ser Pro Leu Ile Glu			
8085	8090	8095	

gac att ccg gag gtt cgg caa gcg gct cag gag ctg gaa gca gct gcg			24390
Asp Ile Pro Glu Val Arg Gln Ala Ala Gln Glu Leu Glu Ala Ala Ala			
8100	8105	8110	

tcg acg gca aag acg acc aca gct cag ccg att gcg acg tct ctc cgt			24438
Ser Thr Ala Lys Thr Thr Thr Ala Gln Pro Ile Ala Thr Ser Leu Arg			
8115	8120	8125	

gag cga ttg gcc cga ctg acg tcc tca aag cag aac cag gtg ctg ctc			24486
Glu Arg Leu Ala Arg Leu Thr Ser Ser Lys Gln Asn Gln Val Leu Leu			
8130	8135	8140	

ggc ctg att cgg aca ggc atc tgc acc gtt ctc ggc ctt cgt aat ccg 24534
 Gly Leu Ile Arg Thr Gly Ile Cys Thr Val Leu Gly Leu Arg Asn Pro
 8145 8150 8155 8160

gaa ggc atc gag gac caa cga gcc ttc cgc gac ctc ggc ttc gac tcg 24582
 Glu Gly Ile Glu Asp Gln Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser
 8165 8170 8175

ctg acg tcg gct cag ttc agc aag gaa ctc gcc aag gaa acc gga ctg 24630
 Leu Thr Ser Ala Gln Phe Ser Lys Glu Leu Ala Lys Glu Thr Gly Leu
 8180 8185 8190

cca ctc ccc ccg tcc ctg gtc ttc gac tat ccc acc ccg cag gaa tgt 24678
 Pro Leu Pro Pro Ser Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Gln Glu Cys
 8195 8200 8205

gct gcc cat ctg cgc aca caa ctc gtc gac cta gac gac gaa gag gac 24726
 Ala Ala His Leu Arg Thr Gln Leu Val Asp Leu Asp Asp Glu Glu Asp
 8210 8215 8220

gcg gca ctg tcg aat gct ctc ccg caa gtg gcc cat cgg cgt acc gtc 24774
 Ala Ala Leu Ser Asn Ala Leu Pro Gln Val Ala His Arg Arg Thr Val
 8225 8230 8235 8240

gag gac gaa ccg atc gcc atc atc ggt atg gca tgt cgc ttc ccc ggc 24822
 Glu Asp Glu Pro Ile Ala Ile Ile Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly
 8245 8250 8255

ggc gta cgt tct gcc gac gac ctg tgg gaa ttg ctc gct tcg ggt aag 24870
Gly Val Arg Ser Ala Asp Asp Leu Trp Glu Leu Leu Ala Ser Gly Lys

8260

8265

8270

gac gct atc ggc gtc ttc ccg acc gac cgc ggc tgg gac ctg gac acg 24918
Asp Ala Ile Gly Val Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp Leu Asp Thr

8275

8280

8285

ctc tac gac ccc gac ccc gac cac ccc ggc acc tgc tac acc cga aac 24966
Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp His Pro Gly Thr Cys Tyr Thr Arg Asn

8290

8295

8300

ggc gga ttc ctc tac ggc gca ggc cac ttc gac gcc gaa ttc ttc ggc 25014
Gly Gly Phe Leu Tyr Gly Ala Gly His Phe Asp Ala Glu Phe Phe Gly

8305

8310

8315

8320

atc agc ccc cgc gaa gcc ctc gcc atg gac ccc cag caa cga ctc ctc 25062
Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu

8325

8330

8335

ctc gaa acc gcc tgg gaa acc atc gaa cac gcc ggc atc aac ccc cac 25110
Leu Glu Thr Ala Trp Glu Thr Ile Glu His Ala Gly Ile Asn Pro His

8340

8345

8350

~~acc ctc cac ggc acc ccc acc gga gtc ttc gcc gga atc aac gct caa 25158~~
Thr Leu His Gly Thr Pro Thr Gly Val Phe Ala Gly Ile Asn Ala Gln

8355

8360

8365

gac cac gcc gcg cat atc cgc caa agc cgt gat gtg gag acc atc gag 25206

Asp His Ala Ala His Ile Arg Gln Ser Arg Asp Val Glu Thr Ile Glu
8370 8375 8380

ggc tac gcc ctg acc ggc agt tcg gga agt gtg gcg tcc ggc cgg gtg 25254
Gly Tyr Ala Leu Thr Gly Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val
8385 8390 8395 8400

gcc tac acg ctc ggg ctc gaa ggc ccc gcg gtg tcg gtg gat acg gcg 25302
Ala Tyr Thr Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Ser Val Asp Thr Ala
8405 8410 8415

tgt tcg tcg tcg ttg gtg gcg ttg cat tgg gcg gcg cag gcg ttg cgt 25350
Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Trp Ala Ala Gln Ala Leu Arg
8420 8425 8430

gcg ggt gag tgt tcg atg gcg ctt gcc ggg ggt gtg acg gtg atg tcg 25398
Ala Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser
8435 8440 8445

tct ccg ggt acg ttt gtg gag ttc tca cgt cag cgg ggt ctg gcc gcg 25446
Ser Pro Gly Thr Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala
8450 8455 8460

gac ggg cgg tgc aag gcc tat tcg gcg gct gct gac ggt acc ggc tgg 25494
~~Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp~~
8465 8470 8475 8480

gcc gag ggt gtg ggg atg ctg ctg gtg gag cgg ctc tcc gac gcc cgt 25542
Ala Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg

8485

8490

8495

cgc aac ggt cac cgt gtc ctg gcc gtg gtg cgt ggc agt gcg gtc aac 25590

Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn

8500

8505

8510

cag gac ggt gcg agc aac ggt ctg acc gcg ccc aac ggg ccc tcc cag 25638

Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln

8515

8520

8525

cag cgt gtc atc cgt cag gcc ctg gcc aat gcg gga ctg acc ccg gcc 25686

Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Thr Pro Ala

8530

8535

8540

gat gtc gac gca gtg gag ggc cac ggc acc ggg acc act ctg ggg gac 25734

Asp Val Asp Ala Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp

8545

8550

8555

8560

ccg atc gag gcc cag gca ctc ctg gcc gcc tac gga caa cac cgc ccc 25782

Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Ala Tyr Gly Gln His Arg Pro

8565

8570

8575

cac cac cgc ccc ttg tgg ctg gga tcc ctc aaa tcc aac atc ggg cac 25830

His His Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His

8580

8585

8590

gca cag gcc gcc gcg ggc gtg ggc gga gtc atc aag atg gtg atg gcc 25878

Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala

8595

8600

8605

ctg cgc aac ggg ctg ctg cca cag acc ctc cac gtg gac gag ccc acc 25926
Leu Arg Asn Gly Leu Leu Pro Gln Thr Leu His Val Asp Glu Pro Thr

8610

8615

8620

ccc cag gtc gac tgg tcc aca ggc gca gta caa ctc ctg aca caa ccg 25974
Pro Gln Val Asp Trp Ser Thr Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Gln Pro

8625

8630

8635

8640

gtg ccc tgg ccc gcc gac ccg gcc ggc cgg cca cgc cac gcc ggc gtg 26022
Val Pro Trp Pro Ala Asp Pro Ala Gly Arg Pro Arg His Ala Gly Val

8645

8650

8655

tca tca ttc ggc gtc agc ggc acc aac gcc cac atc atc ctc gaa gaa 26070
Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Ile Ile Leu Glu Glu

8660

8665

8670

gca ccc act ccc cag gac agc gat acc gac gac gaa ccg cct gcc aac 26118
Ala Pro Thr Pro Gln Asp Ser Asp Thr Asp Asp Glu Pro Pro Ala Asn

8675

8680

8685

gca cca gcc ctg ccc cat ccc ctc cct ctt ccc gtg ccg gtg tcg gcg 26166
Ala Pro Ala Leu Pro His Pro Leu Pro Leu Pro Val Pro Val Ser Ala

8690

8695

8700

agg tct gag gcc ggg ttg cgg gcg cag gca cag gcg ttg cgc cag tac 26214
Arg Ser Glu Ala Gly Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu Arg Gln Tyr

8705

8710

8715

8720

gtg gca gcc cgc ccg gac atg tca cct gcc gac att ggt gcg ggt ctg 26262
Val Ala Ala Arg Pro Asp Met Ser Pro Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu

8725

8730

8735

gcc cgc ggc cgg gcc gta ctg gaa cac cgc gcc gtc atc ctg gcc gcg 26310
Ala Arg Gly Arg Ala Val Leu Glu His Arg Ala Val Ile Leu Ala Ala

8740

8745

8750

gac cgc gag gaa ctg gcg cag gca ctg aca gcc ctg gca gcc ggc gaa 26358
Asp Arg Glu Glu Leu Ala Gln Ala Leu Thr Ala Leu Ala Ala Gly Glu

8755

8760

8765

ccc cac ccc cac atc acc aca ggc cac acc cgg ggc ggt gac cgc ggc 26406
Pro His Pro His Ile Thr Thr Gly His Thr Arg Gly Gly Asp Arg Gly

8770

8775

8780

ggc gtc gtc ttc gtc ttc ccc gga cag ggc ggc cag tgg gcc ggg atg 26454
Gly Val Val Phe Val Phe Pro Gly Gln Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met

8785

8790

8795

8800

ggc ctg acc ctg ctc acc tcc tca ccc gtg ttc gcc gaa cac atc gac 26502
Gly Leu Thr Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val Phe Ala Glu His Ile Asp

8805

8810

8815

~~gca tgc gag aaa gcc ctc acc ccc tgg gtg ccc tgg tcc ctg acc gac~~ 26550
Ala Cys Glu Lys Ala Leu Thr Pro Trp Val Pro Trp Ser Leu Thr Asp

8820

8825

8830

atc ctg cac cgc gac ccc gac gac ccc gca tgg caa caa gcc gac gtg 26598

Ile Leu His Arg Asp Pro Asp Asp Pro Ala Trp Gln Gln Ala Asp Val

8835

8840

8845

gtc cag ccc gtg ctc ttc agc atc atg gtc tcc ctc gcc gcc ctg tgg 26646

Val Gln Pro Val Leu Phe Ser Ile Met Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp

8850

8855

8860

cgc tcc tac ggc atc gaa ccc gac gcg gtc ctc ggc cac tcc cag gga 26694

Arg Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Asp Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly

8865

8870

8875

8880

gaa atc gcc gcc gcc cac atc tgc ggc gca ctc agc ctg aaa gac gcc 26742

Glu Ile Ala Ala Ala His Ile Cys Gly Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala

8885

8890

8895

gcc aaa acc gtt gca ctg cgc agc cgc gca ctg gcc gcc gta cga ggc 26790

Ala Lys Thr Val Ala Leu Arg Ser Arg Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly

8900

8905

8910

cgg ggc gcc atg gcc tca ctg ccc ctg ccc gcc cag gac gtg cag cag 26838

Arg Gly Ala Met Ala Ser Leu Pro Leu Pro Ala Gln Asp Val Gln Gln

8915

8920

8925

ctc att tcc gaa cgg tgg gaa ggg cag ttg tgg gtg gca gcc ctc aac 26886

~~Leu Ile Ser Glu Arg Trp Glu Gly Gln Leu Trp Val Ala Ala Leu Asn~~

8930

8935

8940

ggc ccc cac tcc acc acc gtc tcc ggc gac acc aag gcg gtg gat gag 26934

Gly Pro His Ser Thr Thr Val Ser Gly Asp Thr Lys Ala Val Asp Glu

8945	8950	8955	8960
gtg ctg gcg cac tgc acc gac acc ggc cta cgg gcc aaa cgc atc ccc 26982			
Val Leu Ala His Cys Thr Asp Thr Gly Leu Arg Ala Lys Arg Ile Pro			
	8965	8970	8975
gtc gac tac gcc tcc cac tgc ccc cac gtc caa ccc ctc cac gac gaa 27030			
Val Asp Tyr Ala Ser His Cys Pro His Val Gln Pro Leu His Asp Glu			
	8980	8985	8990
ctc ctg cac ctg ctg gga gac atc acc ccc cag ccg tcc acc gtg ccg 27078			
Leu Leu His Leu Leu Gly Asp Ile Thr Pro Gln Pro Ser Thr Val Pro			
	8995	9000	9005
ttc ttc tcc acc gtg gaa ggc acc tgg ctg gac acc aca acc ctg gac 27126			
Phe Phe Ser Thr Val Glu Gly Thr Trp Leu Asp Thr Thr Thr Leu Asp			
	9010	9015	9020
gcc gcc tac tgg tac cgc aac ctc cac cag ccc gtc cgc ttc agc cac 27174			
Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu His Gln Pro Val Arg Phe Ser His			
9025	9030	9035	9040
gcc atc cag acc ctg acc gac gac gga cac cgc gcc ttc atc gaa atc 27222			
Ala Ile Gln Thr Leu Thr Asp Asp Gly His Arg Ala Phe Ile Glu Ile			
	9045	9050	9055
agc ccc cac ccc acc ctc gtc ccc gcc atc gaa gac acc acc gaa aac 27270			
Ser Pro His Pro Thr Leu Val Pro Ala Ile Glu Asp Thr Thr Glu Asn			
	9060	9065	9070

acc acc gaa aac atc acc gcg acc ggc agc ctc cgc cgc ggc gac aac 27318
Thr Thr Glu Asn Ile Thr Ala Thr Gly Ser Leu Arg Arg Gly Asp Asn

9075

9080

9085

gac acc cac cgc ttc ctc acc gcc ctc gcc cac acc cac acc acc ggc 27366
Asp Thr His Arg Phe Leu Thr Ala Leu Ala His Thr His Thr Thr Gly

9090

9095

9100

atc ggc aca ccc acc acc tgg cac cac cac tac acc caa acc cac ccc 27414
Ile Gly Thr Pro Thr Thr Trp His His His Tyr Thr Gln Thr His Pro

9105

9110

9115

9120

cac ccc aac ccc cac acc cac ctc gac ctg ccc acc tac ccc ttc caa 27462
His Pro Asn Pro His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln

9125

9130

9135

cac cag cac tac tgg ctc caa cca ccc acc aca aca acc gac ctc acc 27510
His Gln His Tyr Trp Leu Gln Pro Pro Thr Thr Thr Thr Asp Leu Thr

9140

9145

9150

acc acc ggc ctc acc ccc acc cac cac ccc ctc ctc acc gcc aca ctc 27558
Thr Thr Gly Leu Thr Pro Thr His His Pro Leu Leu Thr Ala Thr Leu

9155

9160

9165

acc ctc gcc gac aac aac aca caa cta ctc acc ggc cgc ctc tcc cta 27606
Thr Leu Ala Asp Asn Asn Thr Gln Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu

9170

9175

9180

cgc acc cac ccc tgg ctc acc gac cac acc gtc gcc ggc atg gtc ctc 27654

Arg Thr His Pro Trp Leu Thr Asp His Thr Val Ala Gly Met Val Leu

9185 9190 9195 9200

ctg ccg ggc acc gcg ctc ctc gaa ctc gcc ctc caa gcc ggc gaa cgg 27702

Leu Pro Gly Thr Ala Leu Leu Glu Leu Ala Leu Gln Ala Gly Glu Arg

9205 9210 9215

gtg gac tgc cct cgg gtg gag gaa ctg acc ctg cac gca ccg ttg gtg 27750

Val Asp Cys Pro Arg Val Glu Glu Leu Thr Leu His Ala Pro Leu Val

9220 9225 9230

atc ccg cac acc gag gac gtg acg ttg cag gtc acc gtt cgg gca gcc 27798

Ile Pro His Thr Glu Asp Val Thr Leu Gln Val Thr Val Arg Ala-Ala

9235 9240 9245

gat gag agt ggc cat cgc gcc ctc gcg atc cac tcg tac tcc ggc acc 27846

Asp Glu Ser Gly His Arg Ala Leu Ala Ile His Ser Tyr Ser Gly Thr

9250 9255 9260

gcg tcg tcg gcg gac cgg gag tgg acc cgt cac gcc acg ggc ctc ctc 27894

Ala Ser Ser Ala Asp Arg Glu Trp Thr Arg His Ala Thr Gly Leu Leu

9265 9270 9275 9280

aca cac cac gcc gac acc gat cac cgt gcc gac acg cac acg gac gcg 27942

Thr His His Ala Asp Thr Asp His Arg Ala Asp Thr His Thr Asp Ala

9285 9290 9295

tgc ctt ggc ggg agc tgg ccc ccg ccc ggc gcg cag ccc atc gaa ctg 27990

Cys Leu Gly Gly Ser Trp Pro Pro Pro Gly Ala Gln Pro Ile Glu Leu
 9300 9305 9310

ggc gac gtc tac ggt cgt atg gcg gcg gac tcg gac atc gcc tac ggg 28038
 Gly Asp Val Tyr Gly Arg Met Ala Ala Asp Ser Asp Ile Ala Tyr Gly
 9315 9320 9325

ccg gtc ttc cag ggg ctg cac gcc gcc tgg agg ttc ggc gac gat gtc 28086
 Pro Val Phe Gln Gly Leu His Ala Ala Trp Arg Phe Gly Asp Asp Val
 9330 9335 9340

ctg gcc gag gtg cgt ctg ccg gaa gag gct ctg cgc gat gct ccg gcg 28134
 Leu Ala Glu Val Arg Leu Pro Glu Glu Ala Leu Arg Asp Ala Pro Ala
 9345 9350 9355 9360

gcg gcc ttc ggt gtt cac ccg gcc ttg ctc gac gcg gcc ctg cac gcc 28182
 Ala Ala Phe Gly Val His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala
 9365 9370 9375

acg gcg ctc acc ccc cag aac ggg gac ggc tcg acg gag aac gtc gcc 28230
 Thr Ala Leu Thr Pro Gln Asn Gly Asp Gly Ser Thr Glu Asn Val Ala
 9380 9385 9390

cag gag agc atg cct gac cgc gca gcc cac cag gcg cga ctg ccg ttc 28278
 Gln Glu Ser Met Pro Asp Arg Ala Ala His Gln Ala Arg Leu Pro Phe
 9395 9400 9405

agc tgg agc ggc gtg tcc ctg cac acg gcg ggc agt tcc gtg ttg cgc 28326
 Ser Trp Ser Gly Val Ser Leu His Thr Ala Gly Ser Ser Val Leu Arg

9410

9415

9420

gta cgg ctg tgc cgc agt ccg cag cac ggt aat gcc gtg gcc ctc acc 28374

Val Arg Leu Ser Arg Ser Pro Gln His Gly Asn Ala Val Ala Leu Thr

9425

9430

9435

9440

gcg gcc gac gag gac ggt cgg ccg gtg gtg acg atc gag tgc ctc gcg 28422

Ala Ala Asp Glu Asp Gly Arg Pro Val Val Thr Ile Glu Ser Leu Ala

9445

9450

9455

ctg cgg ccg gtg tcc acc gag gag ctg cgc gcg gcc gcg gat cgt acg 28470

Leu Arg Pro Val Ser Thr Glu Glu Leu Arg Ala Ala Ala Asp Arg Thr

9460

9465

9470

ccc gag cac gag tgc ctc ttc cga ctg gac tgg gtt tcc gta cca gtg 28518

Pro Glu His Glu Ser Leu Phe Arg Leu Asp Trp Val Ser Val Pro Val

9475

9480

9485

ccc gcc aac gcc cct tgc ccc acc gcg gac cgg ccc tgg gcg gtc atc 28566

Pro Ala Asn Ala Pro Ser Pro Thr Ala Asp Arg Pro Trp Ala Val Ile

9490

9495

9500

ggc gcg ggc ctt ccc cac ctg ccc ggc ctg acg gag cac gag cac gtg 28614

Gly Ala Gly Leu Pro His Leu Pro Gly Leu Thr Glu His Glu His Val

9505

9510

9515

9520

acc gcg tat gac gag ccg gcg gac ctg ctt ctg gct ctg gac cgc ggt 28662

Thr Ala Tyr Asp Glu Pro Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Asp Arg Gly

9525

9530

9535

gct ccg ccg ccc ggt gtg ctg gtc gta ggt ggt gtc gcc cac acc gaa 28710

Ala Pro Pro Pro Gly Val Leu Val Val Gly Gly Val Ala His Thr Glu

9540

9545

9550

gcc cgg gag tat tcc gcc gaa gcc ccc ggg gag cgc ggg acc gag gcc 28758

Ala Arg Glu Tyr Ser Ala Glu Ala Pro Gly Glu Arg Gly Thr Glu Ala

9555

9560

9565

tgc gag gcc cgg ccg gac gtc gtg cac gtg ggc gtc gtg cac acg gct 28806

Cys Glu Ala Arg Pro Asp Val Val His Val Gly Val Val His Thr Ala

9570

9575

9580

gcc gtg cac gcg gct gcc gcg cag atg ttg gcc agg ctc cag gcc tgg 28854

Ala Val His Ala Ala Ala Ala Gln Met Leu Ala Arg Leu Gln Ala Trp

9585

9590

9595

9600

ctg ggc gac gag cgc ctc gca gac agc cgg ctg ctc gtc ctg acg tgc 28902

Leu Gly Asp Glu Arg Leu Ala Asp Ser Arg Leu Leu Val Leu Thr Cys

9605

9610

9615

ggc gcg gtc gcc cgc gcc tcc ggc gac gat gcg acg gac ctg ccc ggg 28950

Gly Ala Val Ala Arg Ala Ser Gly Asp Asp Ala Thr Asp Leu Pro Gly

9620

9625

9630

gcc gcc gtg tgg ggg ctg gtg cgt tgc gcg cag tcc gag cac ccg gac 28998

Ala Ala Val Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ser Glu His Pro Asp

9635

9640

9645

cgc atc acg ctg ctg gac ttc gag cgg ggc aca gag gcg gag ccc ggt 29046
Arg Ile Thr Leu Leu Asp Phe Glu Arg Gly Thr Glu Ala Glu Pro Gly

9650

9655

9660

cag ctg gcg acg gcg ctg aac tgc ggg gag cgg cag ctt gcc gtc cgc 29094
Gln Leu Ala Thr Ala Leu Asn Cys Gly Glu Arg Gln Leu Ala Val Arg

9665

9670

9675

9680

ccc gga ggg ctg ttc acg cca cgg ctg gtg cgc gcg cca cgt gtc gcc 29142
Pro Gly Gly Leu Phe Thr Pro Arg Leu Val Arg Ala Pro Arg Val Ala

9685

9690

9695

gac gcc gta ccc gcc gta ccc gcc gtg gcc gta ccg tca gcg ggt cac 29190
Asp Ala Val Pro Ala Val Pro Ala Val Ala Val Pro Ser Ala Gly His

9700

9705

9710

gca gcc gta ccg gca gcg ggt ccc ttc ctt ccg ggc gga acg gtg ctg 29238
Ala Ala Val Pro Ala Ala Gly Pro Phe Leu Pro Gly Gly Thr Val Leu

9715

9720

9725

atc acc ggc gga acc ggt gtc ctg ggc cgg ctc gtg gcc cgg cat ctg 29286
Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Arg Leu Val Ala Arg His Leu

9730

9735

9740

~~gtg gag gcg cac ggc gta cgg cat ctg ttg ctg gcg ggt cgg cgc gga~~ 29334
Val Glu Ala His Gly Val Arg His Leu Leu Leu Ala Gly Arg Arg Gly

9745

9750

9755

9760

ccg gac gcc gag ggt gcg ccg gag ttg cgg gcg gag ctc ggt ggg ctc 29382

Pro Asp Ala Glu Gly Ala Pro Glu Leu Arg Ala Glu Leu Gly Gly Leu
 9765 9770 9775

ggc gcg acg gtg gag gtc gtc gcc tgc gac gcg gcg gac cgg cag cag 29430
 Gly Ala Thr Val Glu Val Val Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Gln Gln
 9780 9785 9790

ctg gcc gac ctg ctg aca cgg atc ccc gac gat cgg ccg ctg acc ggt 29478
 Leu Ala Asp Leu Leu Thr Arg Ile Pro Asp Asp Arg Pro Leu Thr Gly
 9795 9800 9805

gtc gtg cac agt gcg ggc atc ctg gac gac ggc gtg atc acg tcg ctg 29526
 Val Val His Ser Ala Gly Ile Leu Asp Asp Gly Val Ile Thr Ser Leu
 9810 9815 9820

tcg ccg gag cgg ctc ggg gcc gtc ctc cgg gcc aag gcg gac gct gcg 29574
 Ser Pro Glu Arg Leu Gly Ala Val Leu Arg Ala Lys Ala Asp Ala Ala
 9825 9830 9835 9840

ctg ctt ctc gac gag ctg acg cgc ggg gca gag ctg tcg gct ttc gtc 29622
 Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Ala Glu Leu Ser Ala Phe Val
 9845 9850 9855

atg ttc tcc tcc gcg tcg gcg gtg gtc ggc tcg ccc ggg cag ggc aac 29670
 Met Phe Ser Ser Ala Ser Ala Val Val Gly Ser Pro Gly Gln Gly Asn
 9860 9865 9870

tac gcc gcc gcc aac gcc gtc ctc gac ttc ctt gct cat cgc cgc cgc 29718
 Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Val Leu Asp Phe Leu Ala His Arg Arg Arg

9875	9880	9885	
gcc gag ggg ctg ccc gcc gtc tct ctc gcc tgg ggc ctg tgg gaa gag			29766
Ala Glu Gly Leu Pro Ala Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu			
9890	9895	9900	
ggc aca ggg atg acg ggc cac ctc gac gtc gac gac cat gcg cgg atc			29814
Gly Thr Gly Met Thr Gly His Leu Asp Val Asp Asp His Ala Arg Ile			
9905	9910	9915	9920
agc cgc gcg gga atg cgg ccg ctg ccg act gcc gag gct ctg gcg ctg			29862
Ser Arg Ala Gly Met Arg Pro Leu Pro Thr Ala Glu Ala Leu Ala Leu			
9925	9930	9935	
ttc gac gcg gcc ttg gcc gac ggc gag ccg ttc ctg atg ccg gct cgg			29910
Phe Asp Ala Ala Leu Ala Asp Gly Glu Pro Phe Leu Met Pro Ala Arg			
9940	9945	9950	
ctc gac ctc acg gcc gta cgg tct ggt gcc gcg tcc gca ccg gtg ccg			29958
Leu Asp Leu Thr Ala Val Arg Ser Gly Ala Ala Ser Ala Pro Val Pro			
9955	9960	9965	
ccg ctg ctg caa ggt ctg ctt cag ctg cct cgg tcc cgc tcg gcc gcc			30006
Pro Leu Leu Gln Gly Leu Leu Gln Leu Pro Arg Ser Arg Ser Ala Ala			
9970	9975	9980	
gcg gcc ccc ggc cat ggg gcc ccg gcg gcg gac gag gcg gcg gcc tgg			30054
Ala Ala Pro Gly His Gly Ala Pro Ala Ala Asp Glu Ala Ala Ala Trp			
9985	9990	9995	10000

ctg gag cgt ctg gcc cgg cag agt gcc ggt gag cgc agg cag gcg ctg 30102
Arg Glu Arg Leu Ala Arg Gln Ser Ala Gly Glu Arg Arg Gln Ala Leu

10005

10010

10015

ctg cgc ctg gtg cgg tgc cat gtc gcg gcg gtg ctc ggc cat agc ggt 30150
Leu Arg Leu Val Arg Ser His Val Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gly

10020

10025

10030

gcc gac gga atc gac gca tgc cgg gcg ttc cgc gag ctg ggg ttc gac 30198
Ala Asp Gly Ile Asp Ala Ser Arg Ala Phe Arg Glu Leu Gly Phe Asp

10035

10040

10045

tcg ctc acg gcg gtc gag ctg cgc aac cgt ctc acg gcc gcg acg ggc 30246
Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Thr Ala Ala Thr Gly

10050

10055

10060

ctg cgg ctg cgg gcc acg ctg gcc ttc gat ttc ccg acc ccg gca gcg 30294
Leu Arg Leu Arg Ala Thr Leu Ala Phe Asp Phe Pro Thr Pro Ala Ala

10065

10070

10075

10080

ctg gcc gag cac ttg ggc gag cgt ctg ctt ccc gac cag gag gcc acg 30342
Leu Ala Glu His Leu Gly Glu Arg Leu Leu Pro Asp Gln Glu Ala Thr

10085

10090

10095

ggc gag caa gcc ggc gat cag ctc tcc ggc ggc agc gag gag gac gta 30390
Gly Glu Gln Ala Gly Asp Gln Leu Ser Gly Gly Ser Glu Glu Asp Val

10100

10105

10110

cgc agc ctc ctg acg tcc att ccg atc ggc agg ctg cgg gac gcg ggg 30438
Arg Ser Leu Leu Thr Ser Ile Pro Ile Gly Arg Leu Arg Asp Ala Gly

10115

10120

10125

ctc ctc ggg ccc ctg ctc acg ctc gcg gac acg ggc cgc ggc gcc tcg 30486
Leu Leu Gly Pro Leu Leu Thr Leu Ala Asp Thr Gly Arg Gly Ala Ser

10130

10135

10140

ggc gcc gcc gca ggt ccg gag gac gcg ccg ccc tcc ggc cag gac aca 30534
Gly Ala Ala Ala Gly Pro Glu Asp Ala Pro Pro Ser Gly Gln Asp Thr

10145

10150

10155

10160

ccg gct ccc gtc tcg atc gac gag atg gac atc gac gac ctg atg gat 30582
Pro Ala Pro Val Ser Ile Asp Glu Met Asp Ile Asp Asp Leu Met Asp

10165

10170

10175

ctg gcg cac ggg cat ggc acc gca ccc gcc cgt gag ccc gcc gac gca 30630
Leu Ala His Gly His Gly Thr Ala Pro Ala Arg Glu Pro Ala Asp Ala

10180

10185

10190

gag gac tcg tcg tca tca cga aac cgg aca cac cac aca cac gaa ggt 30678
Glu Asp Ser Ser Ser Ser Arg Asn Arg Thr His His Thr His Glu Gly

10195

10200

10205

gag aca gcg tga 30690

Glu Thr Ala

10210

<210> 2

<211> 31422

<212> DNA

<213> *Streptomyces avermitilis*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(14643)

<220>

<221> CDS

<222> (14824)..(31419)

<400> 2

atg gct aac gag gaa aag ctc cgc gac tat ctc aag cgc gtt act gcc 48
Met Ala Asn Glu Glu Lys Leu Arg Asp Tyr Leu Lys Arg Val Thr Ala
1 5 10 15

gat ctc ctc aat gtg cgg cgt cga ctt cag cag att gaa tcg ggc gag 96
Asp Leu Leu Asn Val Arg Arg Arg Leu Gln Gln Ile Glu Ser Gly Glu
20 25 30

cag gag ccg att gca att gtg ggg atg gcg tgc cgt ttt ccg ggg ggt 144
Gln Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly
35 40 45

gtg gag tcg gcg gag gat ttc tgg gag ttg att gcg tcg ggt cgg gat 192
Val Glu Ser Ala Glu Asp Phe Trp Glu Leu Ile Ala Ser Gly Arg Asp
50 55 60

gcg gtg ggg gag ttt ccg gtc gac cgg ggt tgg gac gtg gag gct ttc 240
Ala Val Gly Glu Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp Asp Val Glu Ala Phe
65 70 75 80

tat gat ccg gag ccg ggg cgg gcg ggt tcg tcg tat acg cgc cgg ggc 288
Tyr Asp Pro Glu Pro Gly Arg Ala Gly Ser Ser Tyr Thr Arg Arg Gly
85 90 95

ggt ttc ctg gag ggt gcg gcg gag ttc gat gcg ggg ttt ttc ggg atc 336
Gly Phe Leu Glu Gly Ala Ala Glu Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile
100 105 110

agt ccg cgt gag gcg ttg gcg atg gat ccg cag cag cgg ttg atg ctg 384
Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Met Leu
115 120 125

gag gtg tcc tgg gag gcg ttg gag cgg gcg ggc atc gac ccc gcc acg 432
Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Ala Thr
130 135 140

ttg cgc ggc agc cgg acg ggc gtc ttc gcc ggc ctc atg tcc cag gac 480
Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Leu Met Ser Gln Asp
145 150 155 160

tac gcg acc cgt ctg ctc tcg gtc ccc gac gac ctg gcc ggc tac ctg 528
Tyr Ala Thr Arg Leu Leu Ser Val Pro Asp Asp Leu Ala Gly Tyr Leu
165 170 175

ggc aac ggc aac gcg gga agc atc ctg tcc gga cgc gtc gcc tac acc 576
Gly Asn Gly Asn Ala Gly Ser Ile Leu Ser Gly Arg Val Ala Tyr Thr
180 185 190

ttc ggc ttc gag ggc ccc gcg gtg acg gtc gac acg gcg tgc tcg tcg 624
Phe Gly Phe Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser
195 200 205

tcg ctg gtg gca ctg cac ctc gcc tgc cag tca ctg cgc acc ggt gag 672
Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr Gly Glu
210 215 220

tcc tcc ttc gcc ctc gcc gga ggc gtg acg gtc atg tcc acc ccg ggc 720
Ser Ser Phe Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Thr Pro Gly
225 230 235 240

atg ttc gtg gag ttc tcg cgg cag cgg ggt ctg tcg ccg gac ggc cgg 768
Met Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg
245 250 255

tgc aag gcg tac gcg tcg gct gcc gac ggc acc ggc atg tcc gag ggc 816
Cys Lys Ala Tyr Ala Ser Ala Ala Asp Gly Thr Gly Met Ser Glu Gly
260 265 270

~~gtg ggg att ttg ctg ctg gag cgg ctg tcc gag gct gaa cgt cgt ggt 864~~
Val Gly Ile Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser Glu Ala Glu Arg Arg Gly
275 280 285

cat cgg gtt ttg gcg gtg gtg cgg ggg agt gcg gtg aat cag gac ggt 912

His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly

290

295

300

gcg tcg aat ggg ttg acg gcg ccg aat ggt ccg tcg cag cag cgg gtg 960

Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val

305

310

315

320

att cgg cag gcg ttg gcg tgt gcg ggg ttg tct gtg gcg gat gtg gat 1008

Ile Arg Gln Ala Leu Ala Cys Ala Gly Leu Ser Val Ala Asp Val Asp

325

330

335

gtg gtg gag ggg cac ggg acg ggc acg acg ctg ggt gat ccg atc gag 1056

Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu

340

345

350

gcg cag gcg ttg ctc gcc acg tac ggg cag cgg gcc ggt gac acg ccg 1104

Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Arg Ala Gly Asp Thr Pro

355

360

365

gtg tgg ttg ggg tcg gtg aag tcg aac atc ggg cat gcg cag gct gct 1152

Val Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala

370

375

380

gcg ggt gtg gcg ggt gtg atc aag atg gtg atg gcg ttg cgg gcg ggg 1200

Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Ala Gly

385

390

395

400

gtg ttg ccg cgg acg ttg cat gtg gat gag ccg tcg tcg cag gtg gat 1248

Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro Ser Ser Gln Val Asp

405

410

415

tgg tgc agt ggg tgc gtt cgt gtg ttg gcg gat gag gtg gag tgg ccg 1296
Trp Ser Ser Gly Ser Val Arg Val Leu Ala Asp Glu Val Glu Trp Pro

420

425

430

ggg gtg gag ggt cgg ctg cgg cgt gcg ggg gtg tct gcg ttc ggg gtg 1344
Gly Val Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Val

435

440

445

agt ggg acg aat gcg cat gtg att ttg gag gag gcg tgc ggg ggc gcg 1392
Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala Ser Gly Gly Ala

450

455

460

ggt ggg ggt gcg ggc cgg ctg cag gag ttg ggt ccg ggg gtg gtg tgc 1440
Gly Gly Gly Ala Gly Arg Leu Gln Glu Leu Gly Pro Gly Val Val Ser

465

470

475

480

ggt tgc ggg gtg gtg ccg tgg gtg gtg tgc gcg cgg tgc gag ttg gcg 1488
Gly Ser Gly Val Val Pro Trp Val Val Ser Ala Arg Ser Glu Leu Ala

485

490

495

ttg cgg ggg cag gcg cgt cgg ttg cgt ggg gtt gtg gcg gtt ggt ggg 1536
Leu Arg Gly Gln Ala Arg Arg Leu Arg Gly Val Val Ala Val Gly Gly

500

505

510

ggt gcg gat ggt gtg ggg gtg agt ccg gct ggg gtc ggg cgg gct ttg 1584
Gly Ala Asp Gly Val Gly Val Ser Pro Ala Gly Val Gly Arg Ala Leu

515

520

525

gtg tgc gag cgg tgc gtg ttc gag cat cgt gcg gtg gtc gtg gcc gag 1632
Val Ser Glu Arg Ser Val Phe Glu His Arg Ala Val Val Val Ala Glu

530

535

540

gac cgc gac gag ttc ctg cac gca ctc gac gca ctg gcc ggc ggc cgc 1680
Asp Arg Asp Glu Phe Leu His Ala Leu Asp Ala Leu Ala Gly Gly Arg

545

550

555

560

ccc gtg ccc ggc gtc gtc gag gga cga acc acc tgc ggc gaa ctc gcc 1728
Pro Val Pro Gly Val Val Glu Gly Arg Thr Thr Ser Gly Glu Leu Ala

565

570

575

gta ctc ttc gcc ggg cag gga acc cag cgc gca ggc atg ggc cgc gaa 1776
Val Leu Phe Ala Gly Gln Gly Thr Gln Arg Ala Gly Met Gly Arg Glu

580

585

590

ctg tac gag gcg tac ccc gtc ttc gcc cag gcc atc gac gag atc tgc 1824
Leu Tyr Glu Ala Tyr Pro Val Phe Ala Gln Ala Ile Asp Glu Ile Cys

595

600

605

gcg gag gcc gac acc gcc cgc acc gac ccc ggt gcc cct ggg ctg cgg 1872
Ala Glu Ala Asp Thr Ala Arg Thr Asp Pro Gly Ala Pro Gly Leu Arg

610

615

620

gac gta ctc ttc gca ccg cag gac tct ccc gaa ggc cgg ctg atc gag 1920
Asp Val Leu Phe Ala Pro Gln Asp Ser Pro Glu Gly Arg Leu Ile Glu

625

630

635

640

gac acg ggt ttc gcc cag ccc gcc ctg ttc gcc ttc gag gtg gcg ctg 1968
Asp Thr Gly Phe Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Glu Val Ala Leu

645

650

655

ttc cgg ctg ctg gag acc tgg ggt ctg acg ccc gac tac gtc ctc ggc 2016
Phe Arg Leu Leu Glu Thr Trp Gly Leu Thr Pro Asp Tyr Val Leu Gly

660

665

670

cat tcc gtc ggt gaa ctg gcg gcc gcc cat gtc gcc ggg atg ctc tgc 2064
His Ser Val Gly Glu Leu Ala Ala Ala His Val Ala Gly Met Leu Cys

675

680

685

ctt gcc gac gcg gtg gca ctg gtg gtc gca cga ggc cgc ctg atg caa 2112
Leu Ala Asp Ala Val Ala Leu Val Val Ala Arg Gly Arg Leu Met Gln

690

695

700

ggg ctc ccg tcc ggc gga gcc atg gtg gcc atc gag gcg tcc gag gac 2160
Gly Leu Pro Ser Gly Gly Ala Met Val Ala Ile Glu Ala Ser Glu Asp

705

710

715

720

gag atc ctc ccg ctg ccc gac gaa tac gca tcc cgg gtc gcg cac gcc 2208
Glu Ile Leu Pro Leu Pro Asp Glu Tyr Ala Ser Arg Val Ala His Ala

725

730

735

~~gcg gtg aac ggg ccg cgg tcg atc gtc ctc tcc ggg gac gag gac gcg~~ 2256
Ala Val Asn Gly Pro Arg Ser Ile Val Leu Ser Gly Asp Glu Asp Ala

740

745

750

gtc ctg gac ctc gcg cag caa tgg gcg gca cga ggc cgc cgc acc cgg 2304

Val Leu Asp Leu Ala Gln Gln Trp Ala Ala Arg Gly Arg Arg Thr Arg
755 760 765

cgg ctg cgg acc agc cac gcc ttc cac tcg ccg cac atg gac gcc atg 2352
Arg Leu Arg Thr Ser His Ala Phe His Ser Pro His Met Asp Ala Met
770 775 780

ttg ggc gac ttc cgc cgc gcg gcc gag cag gtc acc ttc agc gcc ccg 2400
Leu Gly Asp Phe Arg Arg Ala Ala Glu Gln Val Thr Phe Ser Ala Pro
785 790 795 800

cgg att ccc gtc gtc tcc aac gtc acc ggc gcg ccc ctc ccc gcc gag 2448
Arg Ile Pro Val Val Ser Asn Val Thr Gly Ala Pro Leu Pro Ala Glu
805 810 815

acc atg tgc acc ccg gac tac tgg gtc gaa cac gcc cgc agc acg gtc 2496
Thr Met Cys Thr Pro Asp Tyr Trp Val Glu His Ala Arg Ser Thr Val
820 825 830

cgt ttc gcg gac ggc atc tca tgg ctt cag gaa cag ggc gtc acc acc 2544
Arg Phe Ala Asp Gly Ile Ser Trp Leu Gln Glu Gln Gly Val Thr Thr
835 840 845

tgc ctc gaa atc ggc ccc gac ggc acg ctg tcg gcc ctc gca cag gac 2592
Cys Leu Glu Ile Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Leu Ala Gln Asp
850 855 860

tcg ctc agt gca ccg gcc cgc gcc atc ccc gcc ctg cgg ccg gac cag 2640
Ser Leu Ser Ala Pro Ala Arg Ala Ile Pro Ala Leu Arg Pro Asp Gln

865	870	875	880
ccg gag gca cgg tcg gtc atg acc gcc ctg gcg gag ttg ttc gtg gct 2688			
Pro Glu Ala Arg Ser Val Met Thr Ala Leu Ala Glu Leu Phe Val Ala			
885	890	895	
ggg acg gcg gtt gag tgg gcc ggt gtg ttc gag ggg act gct cgc gag 2736			
Gly Thr Ala Val Glu Trp Ala Gly Val Phe Glu Gly Thr Ala Arg Glu			
900	905	910	
gtc ggt gat gga tgc ggg gtg gag ctg ccg acg tat gcg ttt gag cgg 2784			
Val Gly Asp Gly Cys Gly Val Glu Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Glu Arg			
915	920	925	
gag cga ttt tgg ctg gac gtg gag gag gga tct gcg gga ggt tcc ggg 2832			
Glu Arg Phe Trp Leu Asp Val Glu Glu Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly			
930	935	940	
gtt tcc ggg atg tgg ggt ggt ccg ttg tgg gag gcg gtc gag tgt ggt 2880			
Val Ser Gly Met Trp Gly Gly Pro Leu Trp Glu Ala Val Glu Cys Gly			
945	950	955	960
gat gcg ggg gtg gtg gca tcg ctc ctt ggg gtg gat gag ggg gcg tcg 2928			
Asp Ala Gly Val Val Ala Ser Leu Leu Gly Val Asp Glu Gly Ala Ser			
965	970	975	
ctg ggt gcg gtg gtg tcg gcg ttg ggg gaa tgg ggg cgg gta cgg cac 2976			
Leu Gly Ala Val Val Ser Ala Leu Gly Glu Trp Gly Arg Val Arg His			
980	985	990	

gag cgt gaa gtg gtg gac ggg tgg cgc tat cgg gag gtg tgg cga ccc 3024

Glu Arg Glu Val Val Asp Gly Trp Arg Tyr Arg Glu Val Trp Arg Pro

995

1000

1005

gtt tcg ggc ggt ggt gta ggg ggg ctg tcg ggc gcg tgg ctg gtg gtg 3072

Val Ser Gly Gly Gly Val Gly Gly Leu Ser Gly Ala Trp Leu Val Val

1010

1015

1020

tcc gag ggc gag gcg ggc ccg gtt gat gtg gtg gcg gag ggg ttg gag 3120

Ser Glu Gly Glu Ala Gly Pro Val Asp Val Val Ala Glu Gly Leu Glu

1025

1030

1035

1040

cgg tgt ggg gcg cga gtg gtt cgg gtg gag gtg gaa gcg ggg tgt gtg 3168

Arg Cys Gly Ala Arg Val Val Arg Val Glu Val Glu Ala Gly Cys Val

1045

1050

1055

agc agg gaa gtg ttg gcc ggc cac ctg cgt gag gcg gtc gat ggt gag 3216

Ser Arg Glu Val Leu Ala Gly His Leu Arg Glu Ala Val Asp Gly Glu

1060

1065

1070

gct gtc ggc ggt gtc gtc tcc ctt gtg ggc tgg ggg agt ggc gtc gtg 3264

Ala Val Gly Gly Val Val Ser Leu Val Gly Trp Gly Ser Gly Val Val

1075

1080

1085

cag gcg gga gtg gcg tct gtg ggg ttg gtg cag gcg ctg ggt gat gtg 3312

Gln Ala Gly Val Ala Ser Val Gly Leu Val Gln Ala Leu Gly Asp Val

1090

1095

1100

ggc gtg ggg gcg cgg ctg tgg tgt gtg acg ggc ggg gcc gtg tcg gtg 3360
Gly Val Gly Ala Arg Leu Trp Cys Val Thr Gly Gly Ala Val Ser Val
1105 1110 1115 1120

ggg ggc cgg gat gct gtg tgg ggg ccg gcc tcg ggt gtg gtg tgg ggg 3408
Gly Gly Arg Asp Ala Val Trp Gly Pro Ala Ser Gly Val Val Trp Gly
1125 1130 1135

ctg ggc cgt gtg gtg ggg gcg gag gca ccg gac cgc tgg ggt ggg ctg 3456
Leu Gly Arg Val Val Gly Ala Glu Ala Pro Asp Arg Trp Gly Gly Leu
1140 1145 1150

gtt gat gtg ccg gag ctc gtg gat gag cgg gtg gtc gat ggg ttg gta 3504
Val Asp Val Pro Glu Leu Val Asp Glu Arg Val Val Asp Gly Leu Val
1155 1160 1165

ggt gtg ctg gcg ggt gtg ggg gga ggg ggt gag agt gag ttt gcc gtg 3552
Gly Val Leu Ala Gly Val Gly Gly Gly Gly Glu Ser Glu Phe Ala Val
1170 1175 1180

cgg tct tcg ggg gcg ttt gtg cgg cgg ttg gtg cgg gcg ccg ttg gag 3600
Arg Ser Ser Gly Ala Phe Val Arg Arg Leu Val Arg Ala Pro Leu Glu
1185 1190 1195 1200

gag gcc gtc gcg gag cgg gag tgg cgg ccc cgc ggc acc gta ctc gtc 3648
Glu Ala Val Ala Glu Arg Glu Trp Arg Pro Arg Gly Thr Val Leu Val
1205 1210 1215

acc gga ggc acc ggc gag ttg ggt gcg cac gtc gcc cgg tgg atg gcc 3696

Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Gly Ala His Val Ala Arg Trp Met Ala

1220

1225

1230

cgg cgt ggc gcc gaa cac ctg ctg ctg gtg agc cga cgc ggg gag agc 3744

Arg Arg Gly Ala Glu His Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Glu Ser

1235

1240

1245

gcc cag gga gtc gaa gaa ctc cga gcg gac ttg atg ggc ttg ggc gcg 3792

Ala Gln Gly Val Glu Glu Leu Arg Ala Asp Leu Met Gly Leu Gly Ala

1250

1255

1260

cgg gtg tcg gtg gtg gcg tgt gat gcg gcg gac cgt gag gcg ttg gcg 3840

Arg Val Ser Val Val Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Glu Ala Leu Ala

1265

1270

1275

1280

gag gtg ttg cgg tcg gcc gtt ccg gcg gag tgc ccg ctg ggt gtg gtg 3888

Glu Val Leu Arg Ser Ala Val Pro Ala Glu Cys Pro Leu Gly Val Val

1285

1290

1295

gtg cat gcc gcg gga gtt gtg gat gac ggg gtg ttg gag ggg ttg tcg 3936

Val His Ala Ala Gly Val Val Asp Asp Gly Val Leu Glu Gly Leu Ser

1300

1305

1310

tcc gag cgt gtc acg ggg gtg ctg cgg gcg aag gcg ctg gcg gcc tgg 3984

Ser Glu Arg Val Thr Gly Val Leu Arg Ala Lys Ala Leu Ala Ala Trp

1315

1320

1325

aat ctg cat gag ttg acg cgg ggg gcg gat ctt tcg ggg ttc gtg gtg 4032

Asn Leu His Glu Leu Thr Arg Gly Ala Asp Leu Ser Gly Phe Val Val

1330

1335

1340

ttc tcg tcg gct gcg gcg acg ttc ggg ccg gcg gga cag ggg agt tac 4080

Phe Ser Ser Ala Ala Ala Thr Phe Gly Pro Ala Gly Gln Gly Ser Tyr

1345

1350

1355

1360

gcg gcg gcg aac gcg tat gtg gag gca atc gtt cgg cac cgg cgt ggt 4128

Ala Ala Ala Asn Ala Tyr Val Glu Ala Ile Val Arg His Arg Arg Gly

1365

1370

1375

gag ggc ctg ccg ggg ttg gcg gtg gcg tgg ggt ccg tgg gct ggt ggg 4176

Glu Gly Leu Pro Gly Leu Ala Val Ala Trp Gly Pro Trp Ala Gly Gly

1380

1385

1390

ggg atg gcg gag ggg gcc gtg ggg cag atg cgg cgt cgg ggt ctg gcg 4224

Gly Met Ala Glu Gly Ala Val Gly Gln Met Arg Arg Arg Gly Leu Ala

1395

1400

1405

gcg atg acg ccg gag acg gcg ctg gtg gca ctg ggc cag gcg ttg gac 4272

Ala Met Thr Pro Glu Thr Ala Leu Val Ala Leu Gly Gln Ala Leu Asp

1410

1415

1420

cat gac gag acc tgt gtg acg gtc gcc gac atc gac tgg gac cga ttc 4320

His Asp Glu Thr Cys Val Thr Val Ala Asp Ile Asp Trp Asp Arg Phe

1425

1430

1435

1440

acc gcc aac tcc ctc ccc ggc tcc cga ctc tcg ccc ctc atc agc gac 4368

Thr Ala Asn Ser Leu Pro Gly Ser Arg Leu Ser Pro Leu Ile Ser Asp

1445

1450

1455

atc ccc gaa gca cgc ctc gcc cgg gaa acc acc gga ctc gac acc gcc 4416

Ile Pro Glu Ala Arg Leu Ala Arg Glu Thr Thr Gly Leu Asp Thr Ala

1460

1465

1470

acc gca tcc ccc gac tcg ttc tcc gca cgg ctc aag gcc atg gac acc 4464

Thr Ala Ser Pro Asp Ser Phe Ser Ala Arg Leu Lys Ala Met Asp Thr

1475

1480

1485

gcc gag cag gaa cgt gcg ctt ctc gac ctg gtc cgt acg tac gcg gcg 4512

Ala Glu Gln Glu Arg Ala Leu Leu Asp Leu Val Arg Thr Tyr Ala Ala

1490

1495

1500

acc gtg ctc gga cac agc acc ccc acc gcc gta cgc cct gag cga gcc 4560

Thr Val Leu Gly His Ser Thr Pro Thr Ala Val Arg Pro Glu Arg Ala

1505

1510

1515

1520

ttc cgc gac ctg ggc ttc gtc tcc gtg agc gcc gtc gaa ctg cgc aac 4608

Phe Arg Asp Leu Gly Phe Val Ser Val Ser Ala Val Glu Leu Arg Asn

1525

1530

1535

cgc ctc aac gcc gtc acc ggg ctc ctc ctg ccc acc acg ctg atc ttc 4656

Arg Leu Asn Ala Val Thr Gly Leu Leu Leu Pro Thr Thr Leu Ile Phe

1540

1545

1550

gac tac ccc act ccc tcc gcg ctg gcc gga tac ctc aag gaa cag ctg 4704

Asp Tyr Pro Thr Pro Ser Ala Leu Ala Gly Tyr Leu Lys Glu Gln Leu

1555

1560

1565

gag gag ggc gcg ggc ggc cag cgt gac att gct cct ccg gtc ccg gcg 4752
Glu Glu Gly Ala Gly Gly Gln Arg Asp Ile Ala Pro Pro Val Pro Ala

1570

1575

1580

tcg cgt gtc gac gtt gac gag ccg att gcg att gtg ggg atg gcg tgc 4800
Ser Arg Val Asp Val Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys

1585

1590

1595

1600

cgt ttt ccg ggg ggt gtg gag tcg gcg gag gac ttg tgg gaa ctg gtc 4848
Arg Phe Pro Gly Gly Val Glu Ser Ala Glu Asp Leu Trp Glu Leu Val

1605

1610

1615

gcg tcg ggt cgg gat gcg gtg gga gag ttt ccg gtc gac cgg ggt tgg 4896
Ala Ser Gly Arg Asp Ala Val Gly Glu Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp

1620

1625

1630

gac gtg gag gct ttc tat gat ccg gag ccg ggg cgg gcg ggt tcg tcg 4944
Asp Val Glu Ala Phe Tyr Asp Pro Glu Pro Gly Arg Ala Gly Ser Ser

1635

1640

1645

tat acg cgc cgg ggc ggt ttc ctg gag ggt gcg gcg gag ttc gat gcg 4992
Tyr Thr Arg Arg Gly Gly Phe Leu Glu Gly Ala Ala Glu Phe Asp Ala

1650

1655

1660

ggg ttt ttc ggg atc agt ccg cgt gag gcg ttg gcg atg gat ccg cag 5040
Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln

1665

1670

1675

1680

cag cgg ttg atg ctg gag gtg tcc tgg gag gcg ttg gag cgg gcg ggc 5088

Gln Arg Leu Met Leu Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Glu Arg Ala Gly

1685

1690

1695

atc gac ccc gcc acg ttg cgc ggg tcc acg acc ggt gtc ttc gcc ggc 5136

Ile Asp Pro Ala Thr Leu Arg Gly Ser Thr Thr Gly Val Phe Ala Gly

1700

1705

1710

atg tgc agt cag gac tac gcc gac ctc gtg cgc cgg gcc acc gag gac 5184

Met Cys Ser Gln Asp Tyr Ala Asp Leu Val Arg Arg Ala Thr Glu Asp

1715

1720

1725

ctc gag ggc tac gcc atg acg ggc ctg tcc agc agc gtc aca tcc gga 5232

Leu Glu Gly Tyr Ala Met Thr Gly Leu Ser Ser Ser Val Thr Ser Gly

1730

1735

1740

cgc gtc gcc tac acc ctg ggg ctc gag ggt ccg gcg gtg acg gtg gat 5280

Arg Val Ala Tyr Thr Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp

1745

1750

1755

1760

acg gcg tgt tcg tcg tcg ttg gtg gcg ctg cat ctg gcg tgt cag gcg 5328

Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ala

1765

1770

1775

ttg agg tcg ggg gag tgt tcg ctg gcg ttg gcg ggg ggt gtg acg gtg 5376

Leu Arg Ser Gly Glu Cys Ser Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val

1780

1785

1790

atg tcg acg ccg ggt gcg ttt gtg gag ttc tcg ccg cag ccg ggt ctg 5424

Met Ser Thr Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu

1795

1800

1805

tcg ccg gac ggc cgg tgc aag gcg tac ggg tcg ggg gcc gat ggg gtc 5472

Ser Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Gly Ser Gly Ala Asp Gly Val

1810

1815

1820

ggc tgg gcc gag ggt gtg ggt gtg ctg ttg gtg gag cgg ctg tcc gag 5520

Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Glu

1825

1830

1835

1840

gct gaa cgt cgt ggt cat cgg gtt ttg gcg gtg gtg cgg ggg agt gcg 5568

Ala Glu Arg Arg Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala

1845

1850

1855

gtg aat cag gac ggt gcg tcg aat ggg ttg acg gcg ccg aat ggt ccg 5616

Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro

1860

1865

1870

tcg cag cag cgg gtg att cgg cag gcg ttg gcg tgt gcg ggg ttg tcc 5664

Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Cys Ala Gly Leu Ser

1875

1880

1885

gtg gcg gat gtg gat gtg gtg gag ggg cac ggg acg ggt acg acg ttg 5712

Val Ala Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu

1890

1895

1900

ggt gat ccg atc gag gcg cag gcg ttg ctc gcc act tat ggg cag ggt 5760

Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Gly

1905

1910

1915

1920

cgt tcg ggg gag cgg ccg gtg tgg ttg ggg tcg gtg aag tcg aac atc 5808
Arg Ser Gly Glu Arg Pro Val Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile

1925

1930

1935

ggg cat gcg cag gct gct gcg ggt gtg gcg ggt gtg atc aag atg gtg 5856
Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val

1940

1945

1950

atg gcg ttg cgg gcg ggg gtg ttg ccg cgg acg ttg cat gtg gat gag 5904
Met Ala Leu Arg Ala Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu

1955

1960

1965

ccg tcg tcg cag gtg gat tgg tcg agt ggg tcg gtt cgt gtg ttg gcg 5952
Pro Ser Ser Gln Val Asp Trp Ser Ser Gly Ser Val Arg Val Leu Ala

1970

1975

1980

gat gag gtg gag tgg ccg ggg gtg gag ggt cgg ctg cgg cgt gcg ggg 6000
Asp Glu Val Glu Trp Pro Gly Val Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly

1985

1990

1995

2000

gtg tct gcg ttc ggg gtg agt ggg acg aat gcg cat gtg att ttg gag 6048
Val Ser Ala Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu

2005

2010

2015

gag gcg tcc ggg ggc gcg gat ggg ggt gcg ggc cgg ctg cag gag ttg 6096
Glu Ala Ser Gly Gly Ala Asp Gly Gly Ala Gly Arg Leu Gln Glu Leu

2020

2025

2030

ggt ccg ggg gtg gtg tcg ggt tcg ggg gtg gtg ccg tgg gtg gtg tcg 6144
Gly Pro Gly Val Val Ser Gly Ser Gly Val Val Pro Trp Val Val Ser

2035

2040

2045

gcg cgg tcg gag ttg gcg ttg cgg ggg cag gcg cgt cgg ttg cgt ggg 6192
Ala Arg Ser Glu Leu Ala Leu Arg Gly Gln Ala Arg Arg Leu Arg Gly

2050

2055

2060

gtt gtg gcg gtt ggt ggg ggt gcg gat ggt gtg ggg gtg agt ccg gct 6240
Val Val Ala Val Gly Gly Gly Ala Asp Gly Val Gly Val Ser Pro Ala

2065

2070

2075

2080

ggg gtc ggg cgg gct ttg gtg tcg gag cgg tcg gtg ttc gag cat cgt 6288
Gly Val Gly Arg Ala Leu Val Ser Glu Arg Ser Val Phe Glu His Arg

2085

2090

2095

gcg gtg gtc gtg gcc gag gac cgc gac gag ttc ctg cac gca ctc gac 6336
Ala Val Val Val Ala Glu Asp Arg Asp Glu Phe Leu His Ala Leu Asp

2100

2105

2110

gca ctg gcc gag ggg gca ccc acc gcg ggg gtg gta cag ggt gtg gcc 6384
Ala Leu Ala Glu Gly Ala Pro Thr Ala Gly Val Val Gln Gly Val Ala

2115

2120

2125

gga ccg gcg gcc gac gga aag atc gcc atg ctg ttc gga gga cag ggc 6432
Gly Pro Ala Ala Asp Gly Lys Ile Ala Met Leu Phe Gly Gly Gln Gly

2130

2135

2140

acc cac tgg gaa ggc atg gcg cag gaa ctc ctc ggc tcc tca ccg gtc 6480

Thr His Trp Glu Gly Met Ala Gln Glu Leu Leu Gly Ser Ser Pro Val
2145 2150 2155 2160

ttc gcc cag cag atg tcc gac tgc gcc caa gcc ctc gaa ccg tac ctg 6528
Phe Ala Gln Gln Met Ser Asp Cys Ala Gln Ala Leu Glu Pro Tyr Leu
2165 2170 2175

gac tgg tct ctc ctc gac gtc ctg cgc ggc gca ccg gac gca ccc cct 6576
Asp Trp Ser Leu Leu Asp Val Leu Arg Gly Ala Pro Asp Ala Pro Pro
2180 2185 2190

ctg caa cgc gtc gat gtc gtc cag ccc gtc ctc ttc gcg gtg atg gtc 6624
Leu Gln Arg Val Asp Val Val Gln Pro Val Leu Phe Ala Val Met Val
2195 2200 2205

tcg ctg gcg gcg ctc tgg cgc tcg tac ggt gta cac ccg gac gcg gtg 6672
Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Val His Pro Asp Ala Val
2210 2215 2220

gcc ggg cac tcg cag ggc gag atc gca gcg gcc tac gtc gcc ggt gca 6720
Ala Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Tyr Val Ala Gly Ala
2225 2230 2235 2240

ctc tcc ctc gac gac gcc gcc cgg gtc acc gcc ctg cgc agc cag gcg 6768
Leu Ser Leu Asp Asp Ala Ala Arg Val Thr Ala Leu Arg Ser Gln Ala
2245 2250 2255

ctg gcc gca ctg gcc ggg cag ggg gcg atg gca tcg gtc ggt ctg ccg 6816
Leu Ala Ala Leu Ala Gly Gln Gly Ala Met Ala Ser Val Gly Leu Pro

2260

2265

2270

gtc gag aag ctg gag ccg cgt ctt gcg aca tgg ggc gac cgt ctg gtc 6864

Val Glu Lys Leu Glu Pro Arg Leu Ala Thr Trp Gly Asp Arg Leu Val

2275

2280

2285

atc gcc gcc gtg aac ggg gcg cgt tcg gcc gtg gtc tcc ggg gag ccg 6912

Ile Ala Ala Val Asn Gly Ala Arg Ser Ala Val Val Ser Gly Glu Pro

2290

2295

2300

gaa gcg gtc gac gcc ctg gtg gag gag ctg tca cac gaa gac gta ccg 6960

Glu Ala Val Asp Ala Leu Val Glu Glu Leu Ser His Glu Asp Val Pro

2305

2310

2315

2320

gcc cgc agg ctc atg gtc gac tgg gcg tcg cac tcc ccg cag gtc gag 7008

Ala Arg Arg Leu Met Val Asp Trp Ala Ser His Ser Pro Gln Val Glu

2325

2330

2335

gcg atc cag ggg cgg ctg ctc gaa ctc ctc gcc ccc atc cgc gcg agg 7056

Ala Ile Gln Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Ala Pro Ile Arg Ala Arg

2340

2345

2350

acc ggc gac gtg ccc ttc tac tcc acc gtc acc ggc gaa cgc atc gac 7104

Thr Gly Asp Val Pro Phe Tyr Ser Thr Val Thr Gly Glu Arg Ile Asp

2355

2360

2365

ggc acc gaa ctc gac gcc gac tac tgg tac cgc aac ctg cgc cag gtc 7152

Gly Thr Glu Leu Asp Ala Asp Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Val

2370

2375

2380

gtc cgc ttc cgg gac gcg aca cag gcg ctg gtc cgc gcc ggc cac acc 7200
Val Arg Phe Arg Asp Ala Thr Gln Ala Leu Val Arg Ala Gly His Thr
2385 2390 2395 2400

gtc ttc atc gag gcg tgc ccg cat ccg gcc gtc gcg gtc ggt gtg cag 7248
Val Phe Ile Glu Ala Cys Pro His Pro Ala Val Ala Val Gly Val Gln
2405 2410 2415

gaa acc ctg gac gag atg ggt gac ttg gac agc ctg gtc gtc gga tct 7296
Glu Thr Leu Asp Glu Met Gly Asp Leu Asp Ser Leu Val Val Gly Ser
2420 2425 2430

ctg cgc cgg ggc gaa ggc ggc ttg cga cgc ttc ctg atg tcc gtg gcc 7344
Leu Arg Arg Gly Glu Gly Gly Leu Arg Arg Phe Leu Met Ser Val Ala
2435 2440 2445

gag ttg ttc gtg ggt ggg gtg gcg gtt gag tgg tcc ggt gtg ttc ggg 7392
Glu Leu Phe Val Gly Gly Val Ala Val Glu Trp Ser Gly Val Phe Gly
2450 2455 2460

agt gtt ggt cgc ggg gtc gct ggt ggt tgc ggg gtg gag ctg ccg acg 7440
Ser Val Gly Arg Gly Val Ala Gly Gly Cys Gly Val Glu Leu Pro Thr
2465 2470 2475 2480

tat gcg ttc gag cga gag cgc ttt tgg ctg gat gtg gag ggg gcg ccg 7488
Tyr Ala Phe Glu Arg Glu Arg Phe Trp Leu Asp Val Glu Gly Ala Pro
2485 2490 2495

cgg ggt tcc ggg gtc tct ggg cag tgg ggt ggt cag ttg tgc gag gcg 7536
Arg Gly Ser Gly Val Ser Gly Gln Trp Gly Gly Gln Leu Ser Glu Ala

2500

2505

2510

gtg gac acc gtg cgc ggc ggc atg ctg cgc gac tgc ctc gcc gga ctc 7584
Val Asp Thr Val Arg Gly Gly Met Leu Arg Asp Cys Leu Ala Gly Leu

2515

2520

2525

gac ccc gcc gca cag gcc gag acc gtg ctg gac ctg gtc ctt acc cat 7632
Asp Pro Ala Ala Gln Ala Glu Thr Val Leu Asp Leu Val Leu Thr His

2530

2535

2540

gcc gcg gcc gtc ctt gga cac ggc acc gcc gat gcg gtg gtg ccc gag 7680
Ala Ala Ala Val Leu Gly His Gly Thr Ala Asp Ala Val Val Pro Glu

2545

2550

2555

2560

cgc gcc ttc cgc gac ctc ggt ttc gac tcc ctc acc gcc gtc gaa cta 7728
Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu

2565

2570

2575

cgc aac cgc ctc aac acc gcc acg ggc ctg cgc ttc ccg agg acc ctg 7776
Arg Asn Arg Leu Asn Thr Ala Thr Gly Leu Arg Phe Pro Arg Thr Leu

2580

2585

2590

gtg ttc gac cat ccc cgc ccg gtg gca ctc gcg gca cac atc cac gag 7824
Val Phe Asp His Pro Arg Pro Val Ala Leu Ala Ala His Ile His Glu

2595

2600

2605

cag ctg agc ggc gga agc ccg acc acc ggc act gcc ctt gcc ctt gcc 7872

Gln Leu Ser Gly Gly Ser Pro Thr Thr Gly Thr Ala Leu Ala Leu Ala

2610

2615

2620

ctt cgg gcc ccg gca ccg cgt gtg gat gtc gac gag ccg att gcc att 7920

Leu Arg Ala Pro Ala Pro Arg Val Asp Val Asp Glu Pro Ile Ala Ile

2625

2630

2635

2640

gtg ggg atg gcg tgc cgt ttt ccg ggg ggt gtg gag tcg gcg gag gat 7968

Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Glu Ser Ala Glu Asp

2645

2650

2655

ttc tgg gag ttg atc gcg tcg ggt cgg gat gcg gtg ggg gag ttt ccg 8016

Phe Trp Glu Leu Ile Ala Ser Gly Arg Asp Ala Val Gly Glu Phe Pro

2660

2665

2670

gtc gac cgg ggt tgg gac gtg gag gct ttc tat gat ccg gag ccg ggg 8064

Val Asp Arg Gly Trp Asp Val Glu Ala Phe Tyr Asp Pro Glu Pro Gly

2675

2680

2685

cgg gcg ggt acg tcc tac acg cgg tgt ggt ggg ttt ttg cag ggt gcg 8112

Arg Ala Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Cys Gly Gly Phe Leu Gln Gly Ala

2690

2695

2700

gcg gag ttc gat gcg ggg ttt ttc ggg atc agt ccg cgt gag gcg ttg 8160

Ala Glu Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu

2705

2710

2715

2720

gcg atg gat ccg cag cag cgg ttg atg ctg gag gtg tcc tgg gag gcg 8208

Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Met Leu Glu Val Ser Trp Glu Ala

2725 2730 2735

ttg gag cgg gcg ggc atc gac ccc gcc acg ctg cac ggg tcc acg acc 8256
 Leu Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Ala Thr Leu His Gly Ser Thr Thr

2740 2745 2750

ggt gtc ttc gcc ggc gtc tcg cag cag gac tac gcc gag ctc ctg cgc 8304
 Gly Val Phe Ala Gly Val Ser Gln Gln Asp Tyr Ala Glu Leu Leu Arg

2755 2760 2765

cgc ggc acc cag gac cac gag ggg tac gcg ctc acc ggc gtc tcc aac 8352
 Arg Gly Thr Gln Asp His Glu Gly Tyr Ala Leu Thr Gly Val Ser Asn

2770 2775 2780

agc gtc gtc tcc ggg cgg ctt tcc tac acc ttc ggc ttc gag ggt ccg 8400
 Ser Val Val Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Phe Glu Gly Pro

2785 2790 2795 2800

gcg gtg acg gtg gat acg gcg tgt tcg tcg tcg ttg gtg gcg ctg cat 8448
 Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His

2805 2810 2815

ctg gcg tgt cag gcg ttg agg tcg ggg gag tgt tcg ctg gcg ttg gcg 8496
 Leu Ala Cys Gln Ala Leu Arg Ser Gly Glu Cys Ser Leu Ala Leu Ala

2820 2825 2830

ggg ggt gtg acg gtg atg tcg acg ccg ggt gcg ttt gtg gag ttc tcg 8544
 Gly Gly Val Thr Val Met Ser Thr Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser

2835 2840 2845

cgg cag cgg ggt ctg tgc ccg gac ggc cgg tgc aag gcg tac ggg tgc 8592

Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Gly Ser

2850

2855

2860

ggg gcc gat ggg gtc ggc tgg gcc gag ggt gtg ggt gtg ctg ttg gtg 8640

Gly Ala Asp Gly Val Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val

2865

2870

2875

2880

gag cgg ctg tcc gag gct gaa cgt cgt ggt cat cgg gtt ttg gcg gtg 8688

Glu Arg Leu Ser Glu Ala Glu Arg Arg Gly His Arg Val Leu Ala Val

2885

2890

2895

gtg cgg ggg agt gcg gtg aat cag gac ggt gcg tgc aat ggg ttg acg 8736

Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr

2900

2905

2910

gcg ccg aat ggt ccg tgc cag cag cgg gtg att cgg cag gcg ttg gcg 8784

Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala

2915

2920

2925

tgt gcg ggg ttg tcc gtg gcg gat gtg gat gtg gtg gag ggg cac ggg 8832

Cys Ala Gly Leu Ser Val Ala Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly

2930

2935

2940

acg ggt acg acg ttg ggt gat ccg atc gag gcg cag gcg ttg ctc gcc 8880

Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala

2945

2950

2955

2960

acg tac ggg cag ggt cgt tcg ggg gag cgg ccg gtg tgg ttg ggg tcg 8928
Thr Tyr Gly Gln Gly Arg Ser Gly Glu Arg Pro Val Trp Leu Gly Ser

2965

2970

2975

gtg aag tcg aac atc ggg cat gcg cag gct gcc gcg ggt gtg gcc ggt 8976
Val Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly

2980

2985

2990

gtg atc aag atg gtc atg gcc ctg aac cac gaa ctg ttg ccg acc agc 9024
Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Asn His Glu Leu Leu Pro Thr Ser

2995

3000

3005

ctg cac atc gac gaa ccc tcc ccc cac atc gac tgg tcg agc ggc ggc 9072
Leu His Ile Asp Glu Pro Ser Pro His Ile Asp Trp Ser Ser Gly Gly

3010

3015

3020

gtc cgg ctt ctc acc gag ccc gta ccg tgg cag cag aac ggc cgg ccc 9120
Val Arg Leu Leu Thr Glu Pro Val Pro Trp Gln Gln Asn Gly Arg Pro

3025

3030

3035

3040

agg cgc gcg ggc gtc tcc gcg ttc gga gtc agc ggg acc aac gcc cac 9168
Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His

3045

3050

3055

gtc atc atc gag cag gcg ccg gtc gag gcg cac gtc atc agt gag ccg 9216
Val Ile Ile Glu Gln Ala Pro Val Glu Ala His Val Ile Ser Glu Pro

3060

3065

3070

gta ccg gct gag gcg cac gtc atc gtc gag cag gcg ccg gtc gag gcg 9264

Val Pro Ala Glu Ala His Val Ile Val Glu Gln Ala Pro Val Glu Ala

3075

3080

3085

ccc cac gtg gtc gac gcc acc gga ccg gcg gac ctc acc gag ccg caa 9312

Pro His Val Val Asp Ala Thr Gly Pro Ala Asp Leu Thr Glu Pro Gln

3090

3095

3100

gag gag gcg gct gaa ccg gag tgc gtc gct gac gcc gtg acc gag atg 9360

Glu Glu Ala Ala Glu Pro Glu Cys Val Ala Asp Ala Val Thr Glu Met

3105

3110

3115

3120

tgc gct gaa ccg gag tgc gtc gcc gac gcc atg tcc gag atg tgc gct 9408

Ser Ala Glu Pro Glu Cys Val Ala Asp Ala Met Ser Glu Met Ser Ala

3125

3130

3135

gag tgc gtc gcc gag gcc gtg tcc gac aag tgc gct gaa ccg gag tgc 9456

Glu Cys Val Ala Glu Ala Val Ser Asp Lys Ser Ala Glu Pro Glu Cys

3140

3145

3150

gtc gcc gac gcc atg tcc gac aag ccg gcc ctc ctg ccc atc ccg tgg 9504

Val Ala Asp Ala Met Ser Asp Lys Pro Ala Leu Leu Pro Ile Pro Trp

3155

3160

3165

ctg ctc tcc gcc aag tcc gag cga gcg ctg cgg ggc cag gcg cga cgg 9552

Leu Leu Ser Ala Lys Ser Glu Arg Ala Leu Arg Gly Gln Ala Arg Arg

3170

3175

3180

ttg cgg cag ttc gct gcc agg gca tcc gat gcc cgg ccg gcc gac gtg 9600

Leu Arg Gln Phe Ala Ala Arg Ala Ser Asp Ala Arg Pro Ala Asp Val

3185

3190

3195

3200

gcg cac gcc ctg gcg gca cag cgg tcc gtg ttc gat cac cgg gcc gtc 9648

Ala His Ala Leu Ala Ala Gln Arg Ser Val Phe Asp His Arg Ala Val

3205

3210

3215

gtc gtg gcc gag gac cgc gac ggc ttc ctt cag gcc ctc gac gcg ctg 9696

Val Val Ala Glu Asp Arg Asp Gly Phe Leu Gln Ala Leu Asp Ala Leu

3220

3225

3230

gcc gag ggc cgg tcg gcg gac ggc ctg atc gaa ggg tcg gtc ggc ccg 9744

Ala Glu Gly Arg Ser Ala Asp Gly Leu Ile Glu Gly Ser Val Gly Pro

3235

3240

3245

cgt ggc ggc cac tca ggc cgc cgg cgc gga aag acc gcc atg ctg ttc 9792

Arg Gly Gly His Ser Gly Arg Arg Arg Gly Lys Thr Ala Met Leu Phe

3250

3255

3260

gcc gga cag ggc acg caa cgc gtg gga atg ggc cgt cag ctg tat gcg 9840

Ala Gly Gln Gly Thr Gln Arg Val Gly Met Gly Arg Gln Leu Tyr Ala

3265

3270

3275

3280

gct cac ccg gcc tac gcg gac gcg ctg gac cag gta ctg gcg gaa ctg 9888

Ala His Pro Ala Tyr Ala Asp Ala Leu Asp Gln Val Leu Ala Glu Leu

3285

3290

3295

gac ggt cac ctg gac cag ccc ctg cgc ccg ctg atc cac gcc agt gcg 9936

Asp Gly His Leu Asp Gln Pro Leu Arg Pro Leu Ile His Ala Ser Ala

3300

3305

3310

gat ctt gcg gat gtc gcg gat gcc gcg gat gtt ctg gac cgt acg cgg 9984

Asp Leu Ala Asp Val Ala Asp Ala Ala Asp Val Leu Asp Arg Thr Arg

3315

3320

3325

tac gcc cag ccg gcg ctg ttc gcc gtc cag gtc gcg ctc ttc cgg cac 10032

Tyr Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Val Gln Val Ala Leu Phe Arg His

3330

3335

3340

ctg gaa cgt ctc ggc gtg cgc gcg gac ttc gtg gcc ggg cac tcg atc 10080

Leu Glu Arg Leu Gly Val Arg Ala Asp Phe Val Ala Gly His Ser Ile

3345

3350

3355

3360

ggc gag ctc gcg gcc gcc cac gtc gcc ggg-gtg ctt ccc ctg gca gca 10128

Gly Glu Leu Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Leu Pro Leu Ala Ala

3365

3370

3375

gcc tgc cgc ctg gtg gcg gcc cgc ggg cgc ctg atg gag cag ctc gca 10176

Ala Cys Arg Leu Val Ala Ala Arg Gly Arg Leu Met Glu Gln Leu Ala

3380

3385

3390

cca ggc ggc gcc atg gtc gcc gta cgg gcg agc gaa gcc gag gcg cga 10224

Pro Gly Gly Ala Met Val Ala Val Arg Ala Ser Glu Ala Glu Ala Arg

3395

3400

3405

cag gcg ctc gac ggc cgg gaa gcc cgg gtg tcg gtc gcg gcc gtg aac 10272

Gln Ala Leu Asp Gly Arg Glu Ala Arg Val Ser Val Ala Ala Val Asn

3410

3415

3420

gga ccc gcc tcg gtg gtg ttc tcc ggc gcc gag gac gag gtg ggg aac 10320
Gly Pro Ala Ser Val Val Phe Ser Gly Ala Glu Asp Glu Val Gly Asn
3425 3430 3435 3440

atg gcg gac tgg ttc gcc gag cgc ggg cgg aga gtc aag cgc ctg cga 10368
Met Ala Asp Trp Phe Ala Glu Arg Gly Arg Arg Val Lys Arg Leu Arg
3445 3450 3455

acc ggg cat gcc ttc cac tca ccg ctg atg gac ccg atg ctg gag gag 10416
Thr Gly His Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp Pro Met Leu Glu Glu
3460 3465 3470

ttc cag cag gtc gcg gcc tcg ctg acc tac agc gaa cca gcc att ccc 10464
Phe Gln Gln Val Ala Ala Ser Leu Thr Tyr Ser Glu Pro Ala Ile Pro
3475 3480 3485

atg gtg tcg acg ctc acc ggc gac atc gtg gcg gcg gga gaa ctg agc 10512
Met Val Ser Thr Leu Thr Gly Asp Ile Val Ala Ala Gly Glu Leu Ser
3490 3495 3500

gac ccc gag tac tgg gtc cgg cag gta cgg cgg acc gtg cgc ttc ggc 10560
Asp Pro Glu Tyr Trp Val Arg Gln Val Arg Arg Thr Val Arg Phe Gly
3505 3510 3515 3520

gac gcg atc agc cgc ctg cac acc gac gga gtc cgc acc ttc atg gaa 10608
Asp Ala Ile Ser Arg Leu His Thr Asp Gly Val Arg Thr Phe Met Glu
3525 3530 3535

ctg ggc cca gac ggg acc ctg tcg gca ctg gcc gag gaa tgc cta gag 10656

Leu Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Leu Ala Glu Glu Cys Leu Glu
3540 3545 3550

gcc acc gcc gac agc cac ccc gcc gac gac gac acc ggc acc ccg caa 10704
Ala Thr Ala Asp Ser His Pro Ala Asp Asp Asp Thr Gly Thr Pro Gln
3555 3560 3565

gag aac ctg ctc atc ccg ctc cta cgg ccg gac agc ccg gaa ccc ggc 10752
Glu Asn Leu Leu Ile Pro Leu Leu Arg Pro Asp Ser Pro Glu Pro Gly
3570 3575 3580

acc ctg ctc acc ggc ttg gcc cgg ctg cat acg cac gga gcg gcg gcg 10800
Thr Leu Leu Thr Gly Leu Ala Arg Leu His Thr His Gly Ala Ala Ala
3585 3590 3595 3600

gtc aac tgg ccc gcc gcc ctg ccc gaa cgc gat cga gcc cgc cac ctc 10848
Val Asn Trp Pro Ala Ala Leu Pro Glu Arg Asp Arg Ala Arg His Leu
3605 3610 3615

gac ctg ccg acc tac gcc ttc gat cac cac cgc tac tgg gtc gac acc 10896
Asp Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Asp His His Arg Tyr Trp Val Asp Thr
3620 3625 3630

tcg gcc ggc cac ccg ggg gac ctg tcg gca gcg ggg ctc ggc acc gcc 10944
Ser Ala Gly His Pro Gly Asp Leu Ser Ala Ala Gly Leu Gly Thr Ala
3635 3640 3645

ggg cat ccc ctg ctc ggt tcc gcg gtg gca ctg gcc gag tcg cag gaa 10992
Gly His Pro Leu Leu Gly Ser Ala Val Ala Leu Ala Glu Ser Gln Glu

3650

3655

3660

ctc ctc ttc acc ggc cgt ctc tcc ctg cgc aca cac ccg tgg ctg gcc 11040

Leu Leu Phe Thr Gly Arg Leu Ser Leu Arg Thr His Pro Trp Leu Ala

3665

3670

3675

3680

gac cac gcc atc ttc ggt acc gtc ctg ctg ccc ggc acg gcc atc ctg 11088

Asp His Ala Ile Phe Gly Thr Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Ile Leu

3685

3690

3695

gaa ctg gcc gtg cgc gca ggc gac gag gtc gac tgc ggc acc gtc gag 11136

Glu Leu Ala Val Arg Ala Gly Asp Glu Val Asp Cys Gly Thr Val Glu

3700

3705

3710

gaa ctc acc ctg cgg aca ccg ctc gtc ctt ccc gaa cag ggc tcg gtg 11184

Glu Leu Thr Leu Arg Thr Pro Leu Val Leu Pro Glu Gln Gly Ser Val

3715

3720

3725

atc ctg caa ctc tcc gtc ggg gca ccc cag ggc ccc cag acg ccc gag 11232

Ile Leu Gln Leu Ser Val Gly Ala Pro Gln Gly Pro Gln Thr Pro Glu

3730

3735

3740

gag ccc gaa cgg cgc acc ttc gcc ctg tac gcc cgc gaa gac gac gga 11280

Glu Pro Glu Arg Arg Thr Phe Ala Leu Tyr Ala Arg Glu Asp Asp Gly

3745

3750

3755

3760

ctg tcg tcc tcg tcc gcg gcg gcg acc ggc acc gag tgg acc tgc cac 11328

Leu Ser Ser Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Thr Glu Trp Thr Cys His

3765

3770

3775

gcc acc ggc gtc ctg acc ggc acc gcc cgg ccc gcg gag gag cac aca 11376
Ala Thr Gly Val Leu Thr Gly Thr Ala Arg Pro Ala Glu Glu His Thr

3780

3785

3790

cag gaa ccg tgg ccg ccc gcc gac gca gca ccg gtg gac ctg gac ggc 11424
Gln Glu Pro Trp Pro Pro Ala Asp Ala Ala Pro Val Asp Leu Asp Gly

3795

3800

3805

tgg tac gag cag ctg gcc ggc gcc ggc ctg gga tac ggg ccg gtg ttc 11472
Trp Tyr Glu Gln Leu Ala Gly Ala Gly Leu Gly Tyr Gly Pro Val Phe

3810

3815

3820

cag ggg ctg cgc gag gtc tgg cgg cgc ggg gac gag gtg ttc gcc gtc 11520
Gln Gly Leu Arg Glu Val Trp Arg Arg Gly Asp Glu Val Phe Ala Val

3825

3830

3835

3840

gtc acc ctg ccc gag agc acg gag gga cag gcg gcc gac gcc gcc cgg 11568
Val Thr Leu Pro Glu Ser Thr Glu Gly Gln Ala Ala Asp Ala Ala Arg

3845

3850

3855

tac gcc ctg cac ccg gcc ctg ctg gac gcg gca ctg cac ccg gtc gtt 11616
Tyr Ala Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Pro Val Val

3860

3865

3870

ctg cgc cac gag ggc gat gcc gcc gcc gac gga cac ggc tgg ctg ccg 11664
Leu Arg His Glu Gly Asp Ala Ala Ala Asp Gly His Gly Trp Leu Pro

3875

3880

3885

ttc tcc tgg acc ggc gtc acg gtc gcc gcc tcc ggc gcc tcc acc ctg 11712
Phe Ser Trp Thr Gly Val Thr Val Ala Ala Ser Gly Ala Ser Thr Leu

3890

3895

3900

cac gtc cgt ctc acc gtc cgc acg gac gag gac gcg gtc gga ctg ctg 11760
His Val Arg Leu Thr Val Arg Thr Asp Glu Asp Ala Val Gly Leu Leu

3905

3910

3915

3920

gcc acc gac gca tcg gga cgc atc gtc atc tcc gcg ggg tcc ctc gcc 11808
Ala Thr Asp Ala Ser Gly Arg Ile Val Ile Ser Ala Gly Ser Leu Ala

3925

3930

3935

ttc cgg ccc gtc tcc gcc gag cag ctc cag gcc gcg cgc acc ggc tac 11856
Phe Arg Pro Val Ser Ala Glu Gln Leu Gln Ala Ala Arg Thr Gly Tyr

3940

3945

3950

cac gac cac ctc ttc cgc atc gaa tgg cgg ccg ctg cac ctc ccc acc 11904
His Asp His Leu Phe Arg Ile Glu Trp Arg Pro Leu His Leu Pro Thr

3955

3960

3965

aca ccg gca cgg aca gcc gac tgg gcc cta atc ggc ccc ggt gcc cgg 11952
Thr Pro Ala Arg Thr Ala Asp Trp Ala Leu Ile Gly Pro Gly Ala Arg

3970

3975

3980

cgg acg gcc gcc gtc ctg gag cgc aac ggc gcc tcc tgg cag gcc tac 12000
Arg Thr Ala Ala Val Leu Glu Arg Asn Gly Ala Ser Trp Gln Ala Tyr

3985

3990

3995

4000

ccg gac ccg gcg gct ctc gca gaa gcc ctg gcg gcc ggc gcc ccg gca 12048

Pro Asp Pro Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Ala Gly Ala Pro Ala

4005

4010

4015

ccg ggc atg gtc gtc atc tcg tgc gag ccg gac ggc gca tcc gcc ccc 12096

Pro Gly Met Val Val Ile Ser Cys Glu Pro Asp Gly Ala Ser Ala Pro

4020

4025

4030

acc gat tcc gcc ctc acc gat tcc gcc ctc acc gat tcc gcc ccg gcc 12144

Thr Asp Ser Ala Leu Thr Asp Ser Ala Leu Thr Asp Ser Ala Pro Ala

4035

4040

4045

ggc tcg gcc ccg gcc gac tcc acc gcc ctc gcc gac gcc acc cgg caa 12192

Gly Ser Ala Pro Ala Asp Ser Thr Ala Leu Ala Asp Ala Thr Arg Gln

4050

4055

4060

gcc acc acc cgc gtc ctc gcc ctg ctc cag gaa tgg gtc gcc gac gaa 12240

Ala Thr Thr Arg Val Leu Ala Leu Leu Gln Glu Trp Val Ala Asp Glu

4065

4070

4075

4080

cgg ctc gcg gcc tgc cgc ctg gcc ctc ctc acg cac ggc tcg gtc acc 12288

Arg Leu Ala Ala Cys Arg Leu Ala Leu Leu Thr His Gly Ser Val Thr

4085

4090

4095

gcg acc ccc gac gag ccc gtg tcc gac ctc gca cac gcc gcc gtc tgg 12336

Ala Thr Pro Asp Glu Pro Val Ser Asp Leu Ala His Ala Ala Val Trp

4100

4105

4110

gga ctg gtc cgc tcc gtg cag acc gag aac ccc gac cgg ttc ctg ctg 12384

Gly Leu Val Arg Ser Val Gln Thr Glu Asn Pro Asp Arg Phe Leu Leu

4115	4120	4125	
gcc gac acc gac gac acc gac gcc tcc cgc aac gcc ctt ccc ctg ctg 12432			
Ala Asp Thr Asp Asp Thr Asp Ala Ser Arg Asn Ala Leu Pro Leu Leu			
4130	4135	4140	
gcc ggg gaa ccg cag atc gcc ctg cga aat ggt gcc gtc cgc atc ccg 12480			
Ala Gly Glu Pro Gln Ile Ala Leu Arg Asn Gly Ala Val Arg Ile Pro			
4145	4150	4155	4160
cgg atg aca cga gtg ccc gtc cgg cag cca cag ccg agc acc acc gac 12528			
Arg Met Thr Arg Val Pro Val Arg Gln Pro Gln Pro Ser Thr Thr Asp			
	4165	4170	4175
gcc gac tgg gac ccg gag gcc acg gtc ctc atc acg ggc ggt acc ggc 12576			
Ala Asp Trp Asp Pro Glu Ala Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly			
4180	4185	4190	
gtc ctc ggc cgg ctc gtc gcc cgt cat ctc gcc acg gcc cac ggg gta 12624			
Val Leu Gly Arg Leu Val Ala Arg His Leu Ala Thr Ala His Gly Val			
4195	4200	4205	
cgg cac ctg ctg ctg gcc acc cgc cgc ggc acg gcc gcg gac ggc gcc 12672			
Arg His Leu Leu Leu Ala Thr Arg Arg Gly Thr Ala Ala Asp Gly Ala			
4210	4215	4220	
gcc gac ctg gtc gcc gaa ctc gcc ggc ctc ggc gcc gag gcc acg gtc 12720			
Ala Asp Leu Val Ala Glu Leu Ala Gly Leu Gly Ala Glu Ala Thr Val			
4225	4230	4235	4240

gcg gcc tgc gac atc ggg gac cgg gcg gcc gtc gcc gcg ctc ctc gac 12768

Ala Ala Cys Asp Ile Gly Asp Arg Ala Ala Val Ala Ala Leu Leu Asp

4245

4250

4255

caa gtg ccc gcg cag cac ccc ctg aaa gcc gtg atc cac acg gcc ggt 12816

Gln Val Pro Ala Gln His Pro Leu Lys Ala Val Ile His Thr Ala Gly

4260

4265

4270

gtg gtc gac gac ggc atc ctc acc tcg ctc act ccg gag cgc atg gag 12864

Val Val Asp Asp Gly Ile Leu Thr Ser Leu Thr Pro Glu Arg Met Glu

4275

4280

4285

gcc gtc ctg cac gcg aag gcg ttc ggc gcc gcg cac ctg cac gac ctg 12912

Ala Val Leu His Ala Lys Ala Phe Gly Ala Ala His Leu His Asp Leu

4290

4295

4300

acc cgc gac gcc ggc ctc acc acc ttc acc gtc ttc tcc tcg gcc gcc 12960

Thr Arg Asp Ala Gly Leu Thr Thr Phe Thr Val Phe Ser Ser Ala Ala

4305

4310

4315

4320

gcc tcc ttc ggc agt ccc gga cag ggc aac tac acc gcg gcg aac gcc 13008

Ala Ser Phe Gly Ser Pro Gly Gln Gly Asn Tyr Thr Ala Ala Asn Ala

4325

4330

4335

ttt ctg gac gcc ctg atg cag cac cgc cac acc cag gca ctg ccg ggc 13056

Phe Leu Asp Ala Leu Met Gln His Arg His Thr Gln Ala Leu Pro Gly

4340

4345

4350

cgg tcg ctc gcc tgg ggc ctt tgg ggc gag gcc gac ggc atg acc cgc 13104
Arg Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Gly Glu Ala Asp Gly Met Thr Arg

4355

4360

4365

aac ctc gcc ggc acc gac ttc gcg cgc atg gcc cgc ggc ggc ctg ctc 13152
Asn Leu Ala Gly Thr Asp Phe Ala Arg Met Ala Arg Gly Gly Leu Leu

4370

4375

4380

ccc ctg tcc aac gca cag gga ctc gcg ctc ctc gac aca gcg gat cgc 13200
Pro Leu Ser Asn Ala Gln Gly Leu Ala Leu Leu Asp Thr Ala Asp Arg

4385

4390

4395

4400

ctc ggc cct ttc ggt gac ggg ctg ctc ctc gcc acc cgg ctc gac gcg 13248
Leu Gly Pro Phe Gly Asp Gly Leu Leu Leu Ala Thr Arg Leu Asp Ala

4405

4410

4415

gcc acc ctc cac gca cag gcc acg gcc ggc gcc ctg ccg cgc atc ctg 13296
Ala Thr Leu His Ala Gln Ala Thr Ala Gly Ala Leu Pro Arg Ile Leu

4420

4425

4430

cac ggg ctg atc cgc atc ccg gcc cgg cgg tcc gcc gac cac ggc atc 13344
His Gly Leu Ile Arg Ile Pro Ala Arg Arg Ser Ala Asp His Gly Ile

4435

4440

4445

gcg acc gac acc ccc gcc acg ctg cgc gag cgc ctg gcc gga ctc acc 13392
Ala Thr Asp Thr Pro Ala Thr Leu Arg Glu Arg Leu Ala Gly Leu Thr

4450

4455

4460

atc ccc gcg cag cgc acc ggt ctc ctc ctg gaa ctc gta cgg acc cat 13440

Ile Pro Ala Gln Arg Thr Gly Leu Leu Leu Glu Leu Val Arg Thr His

4465 4470 4475 4480

gcc gcc gcc gtc ctc ggc cac ccc acc agc gcc gtc aca gcc gcg gac 13488

Ala Ala Ala Val Leu Gly His Pro Thr Ser Ala Val Thr Ala Ala Asp

4485 4490 4495

ggc gca ctc ccg gac gat ctg gtc ccg gcc gac acc gag ttc cgc gac 13536

Gly Ala Leu Pro Asp Asp Leu Val Pro Ala Asp Thr Glu Phe Arg Asp

4500 4505 4510

ctc ggc ttc gac tcg ctg acc gcc gtc gaa ctc cgc aac cgg atc aac 13584

Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Ile Asn

4515 4520 4525

gcc gtc acc ggc ctg cgc ctc ccg gca acg ctc atc ttc gac cag ccc 13632

Ala Val Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Ile Phe Asp Gln Pro

4530 4535 4540

agc ccc gcg gca ctc gcc gat cac ctc gcg acc cgc ctg acg gcc gag 13680

Ser Pro Ala Ala Leu Ala Asp His Leu Ala Thr Arg Leu Thr Ala Glu

4545 4550 4555 4560

gcg ggc acg ccg gac gag ccg gcc cct gcc gcc gcg gca gcc ggg gcc 13728

Ala Gly Thr Pro Asp Glu Pro Ala Pro Ala Ala Ala Ala Gly Ala

4565 4570 4575

ggg agc gca ggg agt gcc gag acc gga cag cag cgc agt acg ggg agc 13776

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Glu Thr Gly Gln Gln Arg Ser Thr Gly Ser

4580

4585

4590

gag aag cag cag acc agg ggc ggc acc tcc acc gaa acc gtc gaa tcc 13824

Glu Lys Gln Gln Thr Arg Gly Gly Thr Ser Thr Glu Thr Val Glu Ser

4595

4600

4605

ctg ttc tgg atc gga cac gac acc cgc cgc atc gag gag tcc atg gcc 13872

Leu Phe Trp Ile Gly His Asp Thr Arg Arg Ile Glu Glu Ser Met Ala

4610

4615

4620

ctg ctc tcg gcg gcc tcc ttc ttc cgg ccc gcc ttc acg gac ccc tcg 13920

Leu Leu Ser Ala Ala Ser Phe Phe Arg Pro Ala Phe Thr Asp Pro Ser

4625

4630

4635

4640

gac atc ccg gag ccg acg ttc gtc cgg ctc gcc cag ggt gaa gcg cgc 13968

Asp Ile Pro Glu Pro Thr Phe Val Arg Leu Ala Gln Gly Glu Ala Arg

4645

4650

4655

gcc caa ggt gaa gca ctc gcc cgg ggc gaa aca cgg ccc gcc ctc atc 14016

Ala Gln Gly Glu Ala Leu Ala Arg Gly Glu Thr Arg Pro Ala Leu Ile

4660

4665

4670

tgc ctg ccc acc gtc gcc gcc gtg tcg agc gtg tac cag tac tca cgt 14064

Cys Leu Pro Thr Val Ala Ala Val Ser Ser Val Tyr Gln Tyr Ser Arg

4675

4680

4685

ttc gcg gcg gga ctg aac gga cac cga gac gtc tgg tac gtt cct gcg 14112

Phe Ala Ala Gly Leu Asn Gly His Arg Asp Val Trp Tyr Val Pro Ala

4690

4695

4700

cca ggg ttc ctg gag ggc gaa ccc ctg ccg tcc gga atc ggc gcg gtg 14160

Pro Gly Phe Leu Glu Gly Glu Pro Leu Pro Ser Gly Ile Gly Ala Val

4705

4710

4715

4720

acc cgc atg ttc gcc gac gcg atc gtc cgg ttc acc gac ggc gcg cct 14208

Thr Arg Met Phe Ala Asp Ala Ile Val Arg Phe Thr Asp Gly Ala Pro

4725

4730

4735

ttt gcg ctc gcc ggg cat tcc gcg ggc gga tgg ttc gtc tac gcg gtg 14256

Phe Ala Leu Ala Gly His Ser Ala Gly Gly Trp Phe Val Tyr Ala Val

4740

4745

4750

acg agt cat ctg gag cgt cta ggc gtc cgt ccg gaa gcg gtg gtg acc 14304

Thr Ser His Leu Glu Arg Leu Gly Val Arg Pro Glu Ala Val Val Thr

4755

4760

4765

atg gac gcc tat ctc ccg gac gac ggc atc gca cct gtc gcg tcc gcg 14352

Met Asp Ala Tyr Leu Pro Asp Asp Gly Ile Ala Pro Val Ala Ser Ala

4770

4775

4780

ctg aca agt gaa atc ttc gac cgc gtc acg cag ttt gtg gac gtg gac 14400

Leu Thr Ser Glu Ile Phe Asp Arg Val Thr Gln Phe Val Asp Val Asp

4785

4790

4795

4800

tac aca cgc ctg gtc gcc atg ggc gga tac ttc cgc atc ttc tcc ggc 14448

Tyr Thr Arg Leu Val Ala Met Gly Gly Tyr Phe Arg Ile Phe Ser Gly

4805

4810

4815

tgg agt cct ccg gac atc acc aca ccc gcc ctc ttc ctg cgc ggc cgg 14496
Trp Ser Pro Pro Asp Ile Thr Thr Pro Ala Leu Phe Leu Arg Gly Arg

4820

4825

4830

gac gga gaa cag atg ccg ccg ccg tgg gga gtt ccg cac acc gtt ctg 14544
Asp Gly Glu Gln Met Pro Pro Pro Trp Gly Val Pro His Thr Val Leu

4835

4840

4845

gac atc cag ggg aat cac ttc acg atg ctg gaa cag ttt gcg gat tcg 14592
Asp Ile Gln Gly Asn His Phe Thr Met Leu Glu Gln Phe Ala Asp Ser

4850

4855

4860

act gct cgg cat gtc gac gaa tgg ctg aca gaa atc gca tca gtg cgg 14640
Thr Ala Arg His Val Asp Glu Trp Leu Thr Glu Ile Ala Ser Val Arg

4865

4870

4875

4880

cgc tgatcgcgcc tctgatcgcg gtcctgatcg cggccctgat cggcgggtcg 14693
Arg

ggcacagccc ggctggccgg tcggccagtc ggccagtcgg tggatatccg tcggctccgg 14753

catgatcag tgctttcccc ctacggcca tacgggcctt tctgagactt cttgaatttg 14813

ggagacagtg atg gac acg tcc agc gaa aag ctc gtc gac gcg ctt agg 14862

Met Asp Thr Ser Ser Glu Lys Leu Val Asp Ala Leu Arg

4885

4890

gcg tct ctg aag gcg aac cag acc ctg cgg gca cgt aat gag caa ctg 14910

Ala Ser Leu Lys Ala Asn Gln Thr Leu Arg Ala Arg Asn Glu Gln Leu

4895

4900

4905

4910

gca gcc gcc atg gag gcg tcc agc gag ccg att gcg att gtg ggg atg 14958

Ala Ala Ala Met Glu Ala Ser Ser Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met

4915

4920

4925

gcg tgt cgt ttt ccg ggt ggg gtg tgt tcg ccg gag gag ttg tgg gag 15006

Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Cys Ser Pro Glu Glu Leu Trp Glu

4930

4935

4940

ctg gtt gcg tcg ggt ggg gat gcg att ggt gaa ttt ccg gcc ggt cgg 15054

Leu Val Ala Ser Gly Gly Asp Ala Ile Gly Glu Phe Pro Ala Gly Arg

4945

4950

4955

ggg tgg gat ctg gag ggg ttg ttt gat tcg gac cct gac cgg tcg ggg 15102

Gly Trp Asp Leu Glu Gly Leu Phe Asp Ser Asp Pro Asp Arg Ser Gly

4960

4965

4970

acg tcg tac gcg cgg tat ggc ggg ttt ttg tat gag gcg ggg gag ttc 15150

Thr Ser Tyr Ala Arg Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Phe

4975

4980

4985

4990

gat gcg gac ttc ttc ggg atc agt ccg cgt gag gcg ttg gcg atg gat 15198

Asp Ala Asp Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp

4995

5000

5005

ccg cag cag cgg ttg ttg ctg gag acg tcg tgg gag gcg ttc gag cgg 15246

Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg

5010

5015

5020

gcg ggt atc gat ccg ctg tcg atg cgt ggc tcc cgt acg ggt gtc ttc 15294
Ala Gly Ile Asp Pro Leu Ser Met Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe

5025

5030

5035

gcc ggg gtg atg tac cac gac tac gga tcc cgc ctg ggt acc atc ccc 15342
Ala Gly Val Met Tyr His Asp Tyr Gly Ser Arg Leu Gly Thr Ile Pro

5040

5045

5050

gag gga ttc gag ggc tac atc ggc aac ggt agc ggc ggc gcc gtc gcg 15390
Glu Gly Phe Glu Gly Tyr Ile Gly Asn Gly Ser Gly Gly Ala Val Ala

5055

5060

5065

5070

tcg ggc cgc gtc gcc tac acg ctc ggt ctc gag ggc cct gcc gtc tcg 15438
Ser Gly Arg Val Ala Tyr Thr Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Ser

5075

5080

5085

gtg gac acg gca tgt tcg tcg tcg ttg gtg gcg ctg cat ctg gcg tgc 15486
Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys

5090

5095

5100

cag tcg ctg cgg tcg ggt gag tgc acg ctc gcg ctg gcc ggc ggt gtg 15534
Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val

5105

5110

5115

acg gtg atg tcg acc ccg cac ctc ttc gtc gag ttc tca cgc cag cgc 15582
Thr Val Met Ser Thr Pro His Leu Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg

5120

5125

5130

gga ctg tcg gtg gac ggc cgc tgc aag tcc ttc gcg ggt gga gcc gac 15630

Gly Leu Ser Val Asp Gly Arg Cys Lys Ser Phe Ala Gly Gly Ala Asp

5135 5140 5145 5150

ggc acc ggc atg ggc gag ggc gtc ggg atg ctg ttg gtg gag cgg ttg 15678

Gly Thr Gly Met Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu

5155 5160 5165

tcg gat gcg gtg cgg ctg ggg cat cgg gtg ctg gcg gtg ctg cgc ggc 15726

Ser Asp Ala Val Arg Leu Gly His Arg Val Leu Ala Val Leu Arg Gly

5170 5175 5180

agt gcg gtc aat cag gac ggt gcg tcg aat ggg ttg acg gcg ccg aat 15774

Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn

5185 5190 5195

ggt ccg gct cag gag cgg gtg atc cgg cag gcg ttg gcg aac gcg ggg 15822

Gly Pro Ala Gln Glu Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly

5200 5205 5210

ttg tcc gtg gcg gat gtg gat gtg gtg gag ggg cat ggg acg ggc acg 15870

Leu Ser Val Ala Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr

5215 5220 5225 5230

acg ctg ggt gat ccg atc gag gcg cag gcg ttg ctc gcc acg tac ggg 15918

Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly

5235 5240 5245

cag cgg gcc ggt aac agg ccg ctg tgg ctg gga tcg gtg aag tcg aac 15966

Gln Arg Ala Gly Asn Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn

5250

5255

5260

atc ggc cat gcg cag gct gcc gcg ggt gtg ggt ggg gtc atc aag atg 16014

Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met

5265

5270

5275

gtg atg gcg ttg cgg gag ggg gtg ttg ccg cgg acg ttg cat gtg gat 16062

Val Met Ala Leu Arg Glu Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp

5280

5285

5290

gag ccg tcg ccg cag gtg gac tgg tcc gcg ggg gcg gtg cgg ctg ctg 16110

Glu Pro Ser Pro Gln Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Arg Leu Leu

5295

5300

5305

5310

acg gag gcg gtg ccg tgg ccg ggg gac gcg gca ggg cgg ttg cgg cgg 16158

Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Gly Asp Ala Ala Gly Arg Leu Arg Arg

5315

5320

5325

gcg gga gtg tcg tcg ttc ggg gtc agt ggc acg aat gcg cat gtg att 16206

Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile

5330

5335

5340

ttg gag gag gcg ccg gcg gcg ggg ggc tgt gtt gcc ggg ggt ggg gtg 16254

Leu Glu Glu Ala Pro Ala Ala Gly Gly Cys Val Ala Gly Gly Gly Val

5345

5350

5355

ttg gag ggt gct ccg ggt ctt gcc att tcg gtg gct gag tcg gtg gcc 16302

Leu Glu Gly Ala Pro Gly Leu Ala Ile Ser Val Ala Glu Ser Val Ala

5360	5365	5370	
gct cca gtg gct gtg tct gcg ccg gtg gct gag tcg gtg ccg gtg ccg 16350			
Ala Pro Val Ala Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Ser Val Pro Val Pro			
5375	5380	5385	5390
gtg ccg gtg ccg gtt cct gtg ccg gtg tcg gct agg tct gag gct ggg 16398			
Val Pro Val Pro Val Pro Val Pro Val Ser Ala Arg Ser Glu Ala Gly			
	5395	5400	5405
ttg cgg gcg cag gcg gag gcg ttg cgt cag tac gtg gca gtc cgg ccg 16446			
Leu Arg Ala Gln Ala Glu Ala Leu Arg Gln Tyr Val Ala Val Arg Pro			
	5410	5415	5420
gac gtt tcg ctt gcc gat gtg ggt gcg ggt ctg gcc tgt ggg ccg gct 16494			
Asp Val Ser Leu Ala Asp Val Gly Ala Gly Leu Ala Cys Gly Arg Ala			
	5425	5430	5435
gtg ctg gag cat cgt gcg gtc gtc ctg gcc gcg gac cgt gag gag ctg 16542			
Val Leu Glu His Arg Ala Val Val Leu Ala Ala Asp Arg Glu Glu Leu			
	5440	5445	5450
gtg caa ggg ttg ggg gcg ctg gcg gcg ggt gag ccg gat cgg ccg gtg 16590			
Val Gln Gly Leu Gly Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro Asp Arg Arg Val			
5455	5460	5465	5470
acc acg ggt cat gcg ccg ggt ggt gac ccg ggc ggt gtc gtc ttc gtg 16638			
Thr Thr Gly His Ala Pro Gly Gly Asp Arg Gly Gly Val Val Phe Val			
	5475	5480	5485

ttt ccc gga cag ggt ggg cag tgg gcc ggg atg ggt gtg cgt ctg ctc 16686
Phe Pro Gly Gln Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met Gly Val Arg Leu Leu

5490

5495

5500

gcc tcc tct ccg gtg ttc gcc cgg cgg atg cag gcg tgc gag gag gct 16734
Ala Ser Ser Pro Val Phe Ala Arg Arg Met Gln Ala Cys Glu Glu Ala

5505

5510

5515

ctg gcg ccg tgg gtg gac tgg tct gtg gtg gac atc ctg cgc cgg gac 16782
Leu Ala Pro Trp Val Asp Trp Ser Val Val Asp Ile Leu Arg Arg Asp

5520

5525

5530

gcg ggg gat gcg gtg tgg gag cgg gcc gat gtg gtc cag cct gtg ctg 16830
Ala Gly Asp Ala Val Trp Glu Arg Ala Asp Val Val Gln Pro Val Leu

5535

5540

5545

5550

ttc agc gtc atg gtg tct ttg gct gct ctg tgg cgt tcc tac ggt atc 16878
Phe Ser Val Met Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Ile

5555

5560

5565

gaa ccc gac gcg gtc ctt ggc cat tcc cag ggc gag atc gcg gcc gcg 16926
Glu Pro Asp Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala

5570

5575

5580

cat gtg tgt ggg gcg ctg agc ctg aag gac gcg gcg aag act gtt gcg 16974
His Val Cys Gly Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala Ala Lys Thr Val Ala

5585

5590

5595

ctg cgc agc cgg gcg ctg gcc gct gtg cgg ggc cgg ggc ggc atg gcc 17022
Leu Arg Ser Arg Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly Arg Gly Gly Met Ala

5600

5605

5610

tca gtg ccg ctg cct gcc cag gag gtg gag cag ctc att ggt gag cgg. 17070
Ser Val Pro Leu Pro Ala Gln Glu Val Glu Gln Leu Ile Gly Glu Arg

5615

5620

5625

5630

tgg gcg ggg cgg ttg tgg gtg gcg gcg gtc aac ggc ccc cgc tcc acc 17118
Trp Ala Gly Arg Leu Trp Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Arg Ser Thr

5635

5640

5645

gcc gtc tcg ggg gat gcc gag gcg gtg gac gag gtg ctg gcg tac tgt 17166
Ala Val Ser Gly Asp Ala Glu Ala Val Asp Glu Val Leu Ala Tyr Cys

5650

5655

5660

gcc ggc acc ggg gtg cgg gcc cgg cgg atc ccg gtc gac tat gcc tcg 17214
Ala Gly Thr Gly Val Arg Ala Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser

5665

5670

5675

cac tgc ccc cat gtg cag ccc ctg cgg gag gag ttg ctg gag ctg ctg 17262
His Cys Pro His Val Gln Pro Leu Arg Glu Glu Leu Leu Glu Leu Leu

5680

5685

5690

ggg gac atc agc ccg cag ccg tcc ggc gtg ccg ttc ttc tcc acg gtg 17310
Gly Asp Ile Ser Pro Gln Pro Ser Gly Val Pro Phe Phe Ser Thr Val

5695

5700

5705

5710

gag ggc acc tgg ctg gac acc aca acc ctg gac gcc gcc tac tgg tac 17358

Glu Gly Thr Trp Leu Asp Thr Thr Thr Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr

5715

5720

5725

cgc aac ctg cac cag cct gtc cgt ttc agc gat gcc gtc cag gcc ctg 17406

Arg Asn Leu His Gln Pro Val Arg Phe Ser Asp Ala Val Gln Ala Leu

5730

5735

5740

gcg gat gac gga cac cgc gtc ttc gtc gaa gtc agc ccc cac ccc acc 17454

Ala Asp Asp Gly His Arg Val Phe Val Glu Val Ser Pro His Pro Thr

5745

5750

5755

ctc gtc ccc gcc atc gaa gac acc acc gaa gac acc gcc gaa gac gtc 17502

Leu Val Pro Ala Ile Glu Asp Thr Thr Glu Asp Thr Ala Glu Asp Val

5760

5765

5770

acc gcg atc ggc agc ctc cgc cgc ggc gac aac gac acc cgc cgc ttc 17550

Thr Ala Ile Gly Ser Leu Arg Arg Gly Asp Asn Asp Thr Arg Arg Phe

5775

5780

5785

5790

ctc acc gcc ctc gcc cac acc cac acc acc ggc atc ggc aca ccc acc 17598

Leu Thr Ala Leu Ala His Thr His Thr Thr Gly Ile Gly Thr Pro Thr

5795

5800

5805

acc tgg cac cac cac tac acc cac cac cac acc cac ccc cac aac cac 17646

Thr Trp His His His Tyr Thr His His His Thr His Pro His Asn His

5810

5815

5820

cac ctc gac ctc ccc act tat ccc ttc caa cgc cag cac tac tgg ctc 17694

His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Gln His Tyr Trp Leu

5825	5830	5835	
gac gct ccc acg gga gca ggt gac gtc gcc gct gct ggc ttg gag ccg 17742			
Asp Ala Pro Thr Gly Ala Gly Asp Val Ala Ala Ala Gly Leu Glu Pro			
5840	5845	5850	
gcc gaa cac cct ctg ctc gcg gca aca gtc caa ctc gca gac acg gac 17790			
Ala Glu His Pro Leu Leu Ala Ala Thr Val Gln Leu Ala Asp Thr Asp			
5855	5860	5865	5870
ggc tgc cta ctg acg ggt cgc ctg tcc ttg cgc tcg cat ccg tgg ctg 17838			
Gly Cys Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu Arg Ser His Pro Trp Leu			
	5875	5880	5885
ggc gat tac gag gtg ggg ggt gcg gtc ctg ctg tcg ggg tcg ggc ttc 17886			
Gly Asp Tyr Glu Val Gly Gly Ala Val Leu Leu Ser Gly Ser Ala Phe			
	5890	5895	5900
gtg gag ctg gcg gtc cag gtt ggc gaa cgc gtg ggc tgc acc cga atc 17934			
Val Glu Leu Ala Val Gln Val Gly Glu Arg Val Gly Cys Thr Arg Ile			
	5905	5910	5915
gag caa ctc act gtg cat gcg ccg ctg gtg gtt cct gtg ggt ggg ggt 17982			
Glu Gln Leu Thr Val His Ala Pro Leu Val Val Pro Val Gly Gly Gly			
5920	5925	5930	
gtg agt gtg cag gtt ggg gtt gcg gct gcg gat ggg gag ggg cgg cgt 18030			
Val Ser Val Gln Val Gly Val Ala Ala Ala Asp Gly Glu Gly Arg Arg			
5935	5940	5945	5950

ttg gtg agt gtg tat gcg cgg ggt ggg agt gct tgt ggt ggg ggt ggt 18078
Leu Val Ser Val Tyr Ala Arg Gly Gly Ser Ala Cys Gly Gly Gly Gly

5955

5960

5965

gcg tcg ggt ggg gtg tgg acg tgt cat gcc tcg ggg gtg ctg gtt gag 18126
Ala Ser Gly Gly Val Trp Thr Cys His Ala Ser Gly Val Leu Val Glu

5970

5975

5980

gct gct gct ggt ggt ggt gtg gtg gtg gat ggt ctg gcg ggg gtg tgg 18174
Ala Ala Ala Gly Gly Gly Val Val Val Asp Gly Leu Ala Gly Val Trp

5985

5990

5995

ccg ccg cgg ggt gcg gtg gcg gtg gat gtc gat ggt gtc cgt gac cgt 18222
Pro Pro Arg Gly Ala Val Ala Val Asp Val Asp Gly Val Arg Asp Arg

6000

6005

6010

ttg gct ggg gct ggt tgt gtt ttg ggg ccg gtg ttt tcg ggg ctg cgt 18270
Leu Ala Gly Ala Gly Cys Val Leu Gly Pro Val Phe Ser Gly Leu Arg

6015

6020

6025

6030

gcg gtg tgg cgt gat ggg ggg gat ttg ctg gct gag gtg tgt ctg ccg 18318
Ala Val Trp Arg Asp Gly Gly Asp Leu Leu Ala Glu Val Cys Leu Pro

6035

6040

6045

gag gag gcg tgg ggt gat gcg gct ggt ttt ggg ctg cat ccg gcg ttg 18366
Glu Glu Ala Trp Gly Asp Ala Ala Gly Phe Gly Leu His Pro Ala Leu

6050

6055

6060

ctg gat ggt gtg gtc cag ccg ttg tgc gtg ttg ctt ccg ggt ggg acg 18414
Leu Asp Gly Val Val Gln Pro Leu Ser Val Leu Leu Pro Gly Gly Thr

6065

6070

6075

ggg ttt ggg gag ggg gcg ggg ttc ggg gag ggt gtt cgg gtg ccg gct 18462
Gly Phe Gly Glu Gly Ala Gly Phe Gly Glu Gly Val Arg Val Pro Ala

6080

6085

6090

gtg tgg ggt ggt gtg tgc ctt cac cgg gcg ggt gtg acc ggt gtg cgg 18510
Val Trp Gly Gly Val Ser Leu His Arg Ala Gly Val Thr Gly Val Arg

6095

6100

6105

6110

gtg cgt gtg tgg gct gta ggg cgg ggc ggc ggg cgt gag gcg gtg tgc 18558
Val Arg Val Trp Ala Val Gly Arg Gly Gly Gly Arg Glu Ala Val Ser

6115

6120

6125

gtc gtg gtc ggg gat gag gcg ggt gtg ccg gtg gcg tgc gtc gat cgt 18606
Val Val Val Gly Asp Glu Ala Gly Val Pro Val Ala Ser Val Asp Arg

6130

6135

6140

ctt gag ttg cgg cct gtg gat atg ggt cag ttg cgt gct gtc tgc gtt 18654
Leu Glu Leu Arg Pro Val Asp Met Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Val

6145

6150

6155

tcg gcg ggg cgg cgg ggt tgc ctg tat gcg gtg cag tgg gct gag gtg 18702
Ser Ala Gly Arg Arg Gly Ser Leu Tyr Ala Val Gln Trp Ala Glu Val

6160

6165

6170

ggt cct gtg ccg gtg tgt ggg cag gcg tgg gcg tgg cac gag gac gtg 18750

Gly Pro Val Pro Val Cys Gly Gln Ala Trp Ala Trp His Glu Asp Val
6175 6180 6185 6190

ggt gag agc ggt ggt ggg cct gtg ccg ggg gtg gtg gtg ttg cgg tgc 18798
Gly Glu Ser Gly Gly Gly Pro Val Pro Gly Val Val Val Leu Arg Cys
6195 6200 6205

ccg gat gcc ggt gcc ggt ggc ggc ggt ggc ggt ggt gtg ggt gag gtt 18846
Pro Asp Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly Glu Val
6210 6215 6220

gtt ggt ggg gtg ttg ggt gtg gtg cag ggg tgg ctg ggg ctg gag cgg 18894
Val Gly Gly Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu Glu Arg
6225 6230 6235

ttt gcg ggt tcg cgg ctg gtg gtg gtg acc cgg ggt gcg gtg gtg gcc 18942
Phe Ala Gly Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val Val Ala
6240 6245 6250

ggc caa gaa gac ggc ccg gtg gat gtg gtg ggt gcg gcg gtg tgg ggg 18990
Gly Gln Glu Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala Ala Val Trp Gly
6255 6260 6265 6270

ctg gtg cgg tcg gcg cag gct gag cat ccg gac cgg ttt gtc ctc ctc 19038
Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu
6275 6280 6285

gac ctc gac acc gac acc gac acc ggc acc gac ctc gac acc ggt gct 19086
Asp Leu Asp Thr Asp Thr Asp Thr Gly Thr Asp Leu Asp Thr Gly Ala

6290

6295

6300

ggt gct ggt gct ggt gct ggt tgg ggc gtg gat ggt ggg cat gtg gcg 19134
Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Trp Gly Val Asp Gly Gly His Val Ala
6305 6310 6315

gcg gtg gtg gcg tgt ggt gag ccg cag ttg gcg gtg cgt ggt gag cgg 19182
Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln Leu Ala Val Arg Gly Glu Arg
6320 6325 6330

gtg ctg gcc gca cgc ctg acg cga ctt gag tcg tcc gtt gat gta cct 19230
Val Leu Ala Ala Arg Leu Thr Arg Leu Glu Ser Ser Val Asp Val Pro
6335 6340 6345 6350

gct cag cgg tcc ggt gat gtt gct ggt cgg gag gtg ttg ccg tgg ttg 19278
Ala Gln Arg Ser Gly Asp Val Ala Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu
6355 6360 6365

tcg ggt ggg tcg gtg ttg gtg acg ggt ggg acg ggt gtg ctg ggt gcg 19326
Ser Gly Gly Ser Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala
6370 6375 6380

gcg gtg gcg cgg cat ctg gct ggt gtg tgt ggg gtg cgg gat ctg ctg 19374
Ala Val Ala Arg His Leu Ala Gly Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu
6385 6390 6395

ttg gtg agc cgg cgt ggt ccg gat gct ccg ggt gcg gag ggt ttg cgg 19422
Leu Val Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg
6400 6405 6410

gcg gag ctg gcc gcg ttg ggg gcg gag gtg cgg att gtt gcg tgt gat 19470

Ala Glu Leu Ala Ala Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp

6415

6420

6425

6430

gtg ggg gag cgg cgg gag gtg gtc cgg ctg ctg gag ggt gtt cct gcc 19518

Val Gly Glu Arg Arg Glu Val Val Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala

6435

6440

6445

ggg tgt ccg ctg acg ggt gtc gtg cat gcg gct ggt gtg ctg gac gat 19566

Gly Cys Pro Leu Thr Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp

6450

6455

6460

gcg acg atc gcc tct ctc acg ccc gag cgg ctg ggc acg gtg ttc gcg 19614

Ala Thr Ile Ala Ser Leu Thr Pro Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala

6465

6470

6475

gcc aag gtg gat gcc gct ctt ttg ctg gat gag ctg acg cgg ggt atg 19662

Ala Lys Val Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met

6480

6485

6490

gag ctg tcg gcg ttc gtg ctg ttc tcc tcg gcc gcg ggg atc ctg ggg 19710

Glu Leu Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly

6495

6500

6505

6510

tcg gcc ggg cag ggc aac tac gcc gcg gcc aat gcc gct ctg gac gcg 19758

Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala

6515

6520

6525

ctg gcg tac cgg cgg cgg gcg gcg ggt ctg ccg ggg gtg tgc ctg gcg 19806
Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Ala Ala Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala

6530

6535

6540

tgg ggg ctg tgg gaa gag gcc agc ggg atg acc ggg cac ctg gcc ggc 19854
Trp Gly Leu Trp Glu Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly

6545

6550

6555

acc gac cac cgg cgc atc atc cgt tcc ggt ctg cat ccc atg tgc acc 19902
Thr Asp His Arg Arg Ile Ile Arg Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr

6560

6565

6570

ccg gac gca ctg gct ctc ttc gat gcg gcc ctg gct ctg gac cgg ccg 19950
Pro Asp Ala Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro

6575

6580

6585

6590

gtc ctg ctg ccc gcc gac ctg cgt ccc gcc ccg ccc ctg ccg ccc ctg 19998
Val Leu Leu Pro Ala Asp Leu Arg Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu

6595

6600

6605

ctg cag gac ctc ctg ccc gcc acc cgc cgc cgc acc acc cgc acc acc 20046
Leu Gln Asp Leu Leu Pro Ala Thr Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr

6610

6615

6620

act acc ggt ggt gcg gac aac ggc gcc cag ctg cat gcc cgg ctg gcc 20094
Thr Thr Gly Gly Ala Asp Asn Gly Ala Gln Leu His Ala Arg Leu Ala

6625

6630

6635

ggc cag aca cac gaa caa cag cac acc acc ctc ctc gcc ctg gtc cgc 20142

Gly Gln Thr His Glu Gln Gln His Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg

6640

6645

6650

tcc cac atc gcc acc gtc ctc ggc cac acc acc ccc gac acc atc ccc 20190

Ser His Ile Ala Thr Val Leu Gly His Thr Thr Pro Asp Thr Ile Pro

6655

6660

6665

6670

ccc gac cgc gcg ttc cgc gac ctc ggc ttc gac tcc ctc acc gcc gtc 20238

Pro Asp Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val

6675

6680

6685

gaa cta cgc aac cgg ctc tcc cgc acc acc gga ctc cgc ctc ccc acc 20286

Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ser Arg Thr Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr

6690

6695

6700

acc ctc gcc ttc gac cac ccc aac ccc acc acc ctc acc cac cac ctc 20334

Thr Leu Ala Phe Asp His Pro Asn Pro Thr Thr Leu Thr His His Leu

6705

6710

6715

cac aca caa ctt ctg ggc tcg gac agc act gcc tcc atc cca gct ccc 20382

His Thr Gln Leu Leu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Ser Ile Pro Ala Pro

6720

6725

6730

cgt gct gcg gct gtg cct gca gac cag gac gag ccc gtc gcg atc att 20430

Arg Ala Ala Ala Val Pro Ala Asp Gln Asp Glu Pro Val Ala Ile Ile

6735

6740

6745

6750

ggc atg gcg tgc cgc tat ccc gga ggc gtc acc tca gcc gag gag ctg 20478

Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Thr Ser Ala Glu Glu Leu

6755	6760	6765	
tgg gaa ctg ctc gca tgc ggg agg gac acg gtc ggc gag ttt ccg acg			20526
Trp Glu Leu Leu Ala Ser Gly Arg Asp Thr Val Gly Glu Phe Pro Thr			
6770	6775	6780	
gac cgt ggg tgg gac ctg gaa gca ctg ttc gat ccg gaa ccg ggt cgg			20574
Asp Arg Gly Trp Asp Leu Glu Ala Leu Phe Asp Pro Glu Pro Gly Arg			
6785	6790	6795	
ccg ggc acc tgc tac acc cgc tgt ggg agt ttc ctc tac gac gcg ggg			20622
Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Cys Gly Ser Phe Leu Tyr Asp Ala Gly			
6800	6805	6810	
gag ttc gac gcc ggc ttc ttc ggg atc agt ccg cgt gag gca ctg gcg			20670
Glu Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala			
6815	6820	6825	6830
atg gac ccg cag cag cga ttg ctg ctg gag gcc tca tgg gag gcc atg			20718
Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Ala Ser Trp Glu Ala Met			
6835	6840	6845	
gag cag gca ggt att gac cct acg acc gta cgc ggg agc cag aca ggc			20766
Glu Gln Ala Gly Ile Asp Pro Thr Thr Val Arg Gly Ser Gln Thr Gly			
6850	6855	6860	
gtg ttc gcg ggc ctc att ccg cag gcc tat gga ccc agg ctg cac gaa			20814
Val Phe Ala Gly Leu Ile Pro Gln Ala Tyr Gly Pro Arg Leu His Glu			
6865	6870	6875	

aac gcc gca gcc gac acc gag ggc tat gtc ctg acc ggc aca tcc ggg 20862
Asn Ala Ala Ala Asp Thr Glu Gly Tyr Val Leu Thr Gly Thr Ser Gly

6880

6885

6890

agt gtg gcc tcc ggt cgt atc tcg tac acg ttt ggt ttt gag ggt cct 20910
Ser Val Ala Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Thr Phe Gly Phe Glu Gly Pro

6895

6900

6905

6910

gcg gtg tcg gtg gac acg gct tgt tcc tcg tcg ttg gtg gct tta cat 20958
Ala Val Ser Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His

6915

6920

6925

ctg gcc tgt cag gcg ttg cgt gcg ggt gag tgc tcg atg gcg ctt gcc 21006
Leu Ala Cys Gln Ala Leu Arg Ala Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Ala

6930

6935

6940

ggg ggt gtg acg gtg atg tcg tct ccg ggt gcc ttc gtg gag ttt tcg 21054
Gly Gly Val Thr Val Met Ser Ser Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser

6945

6950

6955

cgg cag cgg ggt ctg gcc gcg gac ggg cat tgc aag gcg ttc tcg gcg 21102
Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly His Cys Lys Ala Phe Ser Ala

6960

6965

6970

gcg gcg gac ggg acc ggc tgg ggt gag ggt gtg ggg atg ctg ctg gtg 21150
Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val

6975

6980

6985

6990

gag cgg ctc tcc gac gcc cgt cgc aac ggt cac cgt gtc ctg gcc gtg 21198

Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val

6995

7000

7005

gtg cgt ggc agt gcg gtc aac cag gac ggt gcg agc aac ggg ctg acc 21246

Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr

7010

7015

7020

gcg ccc aac ggg ccc tcc cag cag cgt gtc atc cgc cag gcc ctc gcc 21294

Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala

7025

7030

7035

aac gcc ggc ttg tcg gcc ggt gat gtc gat gcg gtg gag gcc cac ggc 21342

Asn Ala Gly Leu Ser Ala Gly Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly

7040

7045

7050

acc ggc acc act ttg ggc gac ccg atc gag gcc cag gcc ctc ctt gcg 21390

Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala

7055

7060

7065

7070

acc tac ggg cag gac cgt gcc ggc gag ggg ccg ctg tgg ctg ggc tcg 21438

Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Ala Gly Glu Gly Pro Leu Trp Leu Gly Ser

7075

7080

7085

gtc aag tcc aat gtc ggt cac aca cag gct gcc gcg ggc gtc gcc ggg 21486

Val Lys Ser Asn Val Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly

7090

7095

7100

gtg atc aag atg gtg atg gcg ctg cgg aat ggt ctg ctg ccg cgg acg 21534

Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu Pro Arg Thr

7105

7110

7115

ttg cat gtg gat gag ccg tcg ccg cat gtg gac tgg tcc gcg ggt gcg 21582

Leu His Val Asp Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala

7120

7125

7130

gtg cag ctg ctg acg gag acg gtg ccc tgg ccc ggc ggg gag ggg cgg 21630

Val Gln Leu Leu Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg

7135

7140

7145

7150

cta cgg cgg gca gga gtg tca tca ttc ggc gtc agc ggc acc aac gcc 21678

Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala

7155

7160

7165

cac gtc atc ctc gaa gaa gca ccc gcc cac aac atc ccg tca gac aca 21726

His Val Ile Leu Glu Glu Ala Pro Ala His Asn Ile Pro Ser Asp Thr

7170

7175

7180

ccc gcc gac gac gtt ccg ggg gga cca ccc gcc ggc gag gat gcc ggt 21774

Pro Ala Asp Asp Val Pro Gly Gly Pro Pro Ala Gly Glu Asp Ala Gly

7185

7190

7195

agt ggc gag gag gct gct gcc ggc agt cca ggg gtg tgg ccg tgg ctg 21822

Ser Gly Glu Glu Ala Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu

7200

7205

7210

gtg tcg gcc aag tcg cag ccg gcc ctg cgc gcc cag gcc cag gcc ctg 21870

Val Ser Ala Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu

7215	7220	7225	7230
cac gcc cac ctc acc gac cac ccc ggc ctc gac ctc gcc gac gtc gga 21918			
His Ala His Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly			
	7235	7240	7245
tac acc ctc gcc cac gcc cgc gcc gtg ttc gac cac cgc gcc acc ctc 21966			
Tyr Thr Leu Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala Thr Leu			
	7250	7255	7260
atc gcc gcc gac cgc gac acc ttc ctg caa gca ctc cag gca ctc gcc 22014			
Ile Ala Ala Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala			
	7265	7270	7275
gca ggc gaa ccc cac ccc gcc gtc atc cac agc agc gcc cca ggc ggc 22062			
Ala Gly Glu Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro Gly Gly			
	7280	7285	7290
acc ggg acc ggg gag gcc gca gga aag acc gca ttc atc tgc tcc gga 22110			
Thr Gly Thr Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly			
7295	7300	7305	7310
cag ggc acc caa cgc ccc ggc atg gcc cac ggc ctc tac cac acc cac 22158			
Gln Gly Thr Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His Thr His			
	7315	7320	7325
ccc gtc ttc gcc gcc gca ctc aac gac atc tgc acc cac ctc gac ccc 22206			
Pro Val Phe Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu Asp Pro			
	7330	7335	7340

cac ctc gac cac ccc ctc ctc ccc ctc ctc acc cag gac ccc aac acc 22254
His Leu Asp His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asp Pro Asn Thr

7345

7350

7355

cag gac acc acc acc ctc gaa gaa gcg gcc gca ctg ctc cag cag acc 22302
Gln Asp Thr Thr Thr Leu Glu Glu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr

7360

7365

7370

ccg tac gcc cag ccc gcc ctc ttc gcc ttc cag gtc gcc ctc cac cgc 22350
Pro Tyr Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg

7375

7380

7385

7390

ctc ctc acc gac ggc tac cac atc acc ccc cac tac tac gcc gga cac 22398
Leu Leu Thr Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His

7395

7400

7405

tcc ctc ggc gaa atc acc gcc gcc cac ctc gcc ggc atc ctc acc ctc 22446
Ser Leu Gly Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu

7410

7415

7420

acc gac gcc acc acc ctc atc acc caa cgc gcc acc ctc atg caa acc 22494
Thr Asp Ala Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr

7425

7430

7435

atg ccc ccc ggc acc atg acc acc ctc cac acc acc ccc cac cac atc 22542
Met Pro Pro Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile

7440

7445

7450

acc cac cac atc acc gcc cac gaa aac gac ctc gcc atc gcc gcc atc 22590

Thr His His Ile Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile

7455

7460

7465

7470

aac acc ccc acc tcc ctc gtc atc agc ggc acc ccc cac acc gtc caa 22638

Asn Thr Pro Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln

7475

7480

7485

cac atc acc acc ctc tgc caa caa caa ggc atc aaa acc aaa acc ctc 22686

His Ile Thr Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu

7490

7495

7500

ccc acc aac cac gcc ttc cac tcc ccc cac acc aac ccc atc ctc aac 22734

Pro Thr Asn His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn

7505

7510

7515

caa ctc cac cag cac acc caa acc ctc acc tac cac cca ccc cac acc 22782

Gln Leu His Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr

7520

7525

7530

ccc ctc atc acc gcc aac acc cca ccc gac caa ctc ctc acc ccc cac 22830

Pro Leu Ile Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His

7535

7540

7545

7550

tac tgg acc caa caa gcc cgc aac acc gtc gac ata gcc acc acc acc 22878

Tyr Trp Thr Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Ile Ala Thr Thr Thr

7555

7560

7565

caa acc ctc cac caa cac ggc gtc acc acc tac atc gaa ctc gga ccc 22926

Gln Thr Leu His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro
7570 7575 7580

gac aac acc ctc acc acc ctc acc cac cac aac ctc ccc aac acc ccc 22974
Asp Asn Thr Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Thr Pro
7585 7590 7595

acc acc acc ctc acc ctc acc cac ccc cac cac cac ccc caa acc cac 23022
Thr Thr Thr Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His
7600 7605 7610

ctc ctc acc aac ctc gcc aaa acc acc acc acc tgg cac ccc cac cac 23070
Leu Leu Thr Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His
7615 7620 7625 7630

tac acc cac cac cac aac caa ccc cac acc cac acc cac ctc gac ctc 23118
Tyr Thr His His His Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu
7635 7640 7645

ccc acc tac ccc ttc caa cac cac cac tac tgg ctc gaa agc aca cag 23166
Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln
7650 7655 7660

ccc ggt gcc ggc aac gtg tca gca gcc gga ctc gac ccc acc gaa cac 23214
~~Pro Gly Ala Gly Asn Val Ser Ala Ala Gly Leu Asp Pro Thr Glu His~~
7665 7670 7675

ccc cta ctc ggc gcc aca ttg gaa ctg gcc gaa ggg gac ggc tgc cta 23262
Pro Leu Leu Gly Ala Thr Leu Glu Leu Ala Glu Gly Asp Gly Cys Leu

7680

7685

7690

ctg acg ggg cgc ctc tcg ttg cgc acg cat ccc tgg ctc gcc ggc cat 23310

Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu Arg Thr His Pro Trp Leu Ala Gly His

7695

7700

7705

7710

gcg gta ggc ggt gtc gtg ctg ctg ccg ggt acg gcc ttc gcg gaa ctg 23358

Ala Val Gly Gly Val Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Ala Glu Leu

7715

7720

7725

gcc ctt cat gcc gga gaa agt gtg ggt tgc gac cac gtg gac gag ctg 23406

Ala Leu His Ala Gly Glu Ser Val Gly Cys Asp His Val Asp Glu Leu

7730

7735

7740

acg ctc cac aca ccg ttg gtc att cct gag gtc gga gac gtg acc ctt 23454

Thr Leu His Thr Pro Leu Val Ile Pro Glu Val Gly Asp Val Thr Leu

7745

7750

7755

cag gtt gcc att gcg gcg ccg gac gag tcg ggt cgc cgc atg atg acc 23502

Gln Val Ala Ile Ala Ala Pro Asp Glu Ser Gly Arg Arg Met Met Thr

7760

7765

7770

atc cac tca cgc ggt gag ggc ggc agt ggt gga gcc gat gcg tcg gcc 23550

Ile His Ser Arg Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Ala Ser Ala

7775

7780

7785

7790

agt gcg tgg acg cgt cat gcc gcg ggt gtg ctg agc cct gcc aag gac 23598

Ser Ala Trp Thr Arg His Ala Ala Gly Val Leu Ser Pro Ala Lys Asp

7795

7800

7805

gat gac act gcc tcg tac gag ctg ctt gcg gga ccc tgg cct ccc gtt 23646
Asp Asp Thr Ala Ser Tyr Glu Leu Leu Ala Gly Pro Trp Pro Pro Val

7810

7815

7820

gga gct acg cct gtc gac ctg aac acg gct tac gat caa atg gcc gac 23694
Gly Ala Thr Pro Val Asp Leu Asn Thr Ala Tyr Asp Gln Met Ala Asp

7825

7830

7835

gcc ggc ttt gct tat ggc ctg gca ttc caa ggg ttg cgc gcg gcc tgg 23742
Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Leu Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp

7840

7845

7850

cgc tac ggc gac gac atc ctc gtc gag gca cgt ctt ccc gaa gaa gtg 23790
Arg Tyr Gly Asp Asp Ile Leu Val Glu Ala Arg Leu Pro Glu Glu Val

7855

7860

7865

7870

tcg gga gac gcg gcg gcg tac ggt ctg cac ccg gcc ctg ctc gac gct 23838
Ser Gly Asp Ala Ala Ala Tyr Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala

7875

7880

7885

gcc ctt cag ggc acc ggc ctg ctt tct gtg gcg ggt ccg ggg acg ccc 23886
Ala Leu Gln Gly Thr Gly Leu Leu Ser Val Ala Gly Pro Gly Thr Pro

7890

7895

7900

gtc gtg ccc cat gtg tgg aac ggt ctg cgg ttc cgt acg cat ggt gca 23934
Val Val Pro His Val Trp Asn Gly Leu Arg Phe Arg Thr His Gly Ala

7905

7910

7915

gtc tcc gtg cgc gcg tgc ctg tgc acg ctt gga gcg aca ggg gcg gcc 23982
Val Ser Val Arg Ala Cys Leu Ser Thr Leu Gly Ala Thr Gly Ala Ala

7920

7925

7930

gtg tgc gtg cgc atc acc gac gac acc ggg gtg ccg gtg gcg tgc gtc 24030
Val Cys Val Arg Ile Thr Asp Asp Thr Gly Val Pro Val Ala Ser Val

7935

7940

7945

7950

gat cgt ctt gag ttg cgg cct gtg gat atg ggt cag ttg cgt gct gtc 24078
Asp Arg Leu Glu Leu Arg Pro Val Asp Met Gly Gln Leu Arg Ala Val

7955

7960

7965

tcg gtt tgc gcg ggg cgg cgg ggt tgc ctg tat gcg gtg cag tgg gct 24126
Ser Val Ser Ala Gly Arg Arg Gly Ser Leu Tyr Ala Val Gln Trp Ala

7970

7975

7980

gag gtg ggt cct gtg ccg gtg tgt ggg cag gcg tgg gcg tgg cac gag 24174
Glu Val Gly Pro Val Pro Val Cys Gly Gln Ala Trp Ala Trp His Glu

7985

7990

7995

gac gtg ggt gag agc ggt ggt ggg cct gtg ccg ggg gtg gtg gtg ttg 24222
Asp Val Gly Glu Ser Gly Gly Gly Pro Val Pro Gly Val Val Val Leu

8000

8005

8010

cgg tgc ccg gat gcc ggt gcc gat ggc ggc ggt ggc ggt ggt gtg ggt 24270
Arg Cys Pro Asp Ala Gly Ala Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly

8015

8020

8025

8030

gag gtt gtt ggt ggg gtg ttg ggt gtg gtg cag ggg tgg ctg ggg ctg 24318

Glu Val Val Gly Gly Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu
8035 8040 8045

gag cgg ttt gcg ggt tcg cgg ctg gtg gtg gtg acc cgg ggt gcg gtg 24366
Glu Arg Phe Ala Gly Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val
8050 8055 8060

gtg gcc ggc ccg gag gac ggc ccg gtg gat gtg gtg ggt gcg gcg gtg 24414
Val Ala Gly Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala Ala Val
8065 8070 8075

tgg ggg ctg gtg cgg tcg gcg cag gct gag cat ccg gac cgg ttt gtc 24462
Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg Phe Val
8080 8085 8090

ctc ctc gac ctg gac acc gac ctc gac agc ggc gct gac gcc gat gcc 24510
Leu Leu Asp Leu Asp Thr Asp Leu Asp Ser Gly Ala Asp Ala Asp Ala
8095 8100 8105 8110

ggc aac gag gcc ggt atg ggg tct ggt ctg gat ggt ggg cgt gtg gct 24558
Gly Asn Glu Ala Gly Met Gly Ser Gly Leu Asp Gly Gly Arg Val Ala
8115 8120 8125

gcg gtg gtg gcg tgt ggt gag ccg cag ttg gcg gtg cgt ggt gag cgg 24606
~~Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln Leu Ala Val Arg Gly Glu Arg~~
8130 8135 8140

gtg ctg gcc gca cgc ctg aca cga ctt gag tcg ccg gtt gat gta tcg 24654
Val Leu Ala Ala Arg Leu Thr Arg Leu Glu Ser Pro Val Asp Val Ser

8145	8150	8155	
ggt cgg gag gtg ttg ccg tgg ttg tgc ggt ggg tgc gtg ttg gtg acg			24702
Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly Gly Ser Val Leu Val Thr			
8160	8165	8170	
ggt ggg acg ggt gtg ctg ggt gcg gcg gtg gcg cgg cat ctg gct ggt			24750
Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala Ala Val Ala Arg His Leu Ala Gly			
8175	8180	8185	8190
gtg tgt ggg gtg cgg gat ctg ttg ttg gtg agc cgg cgt ggt ccg gat			24798
Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Pro Asp			
8195	8200	8205	
gct ccg ggt gcg gag ggt ttg cgg gcg gag ctg gcc gcg ttg ggg gcg			24846
Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu Leu Ala Ala Leu Gly Ala			
8210	8215	8220	
gag gtg cgg att gtt gcg tgt gat gtg ggg gag cgg cgg gag gtg gtc			24894
Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp Val Gly Glu Arg Arg Glu Val Val			
8225	8230	8235	
cgg ctg ctg gag ggt gtt cct gcc ggg tgt ccg ctg acg ggt gtc gtg			24942
Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys Pro Leu Thr Gly Val Val			
8240	8245	8250	
cat gcg gct ggt gtg ctg gac gat gcg acg atc gcc tct ctc acg ccc			24990
His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr Ile Ala Ser Leu Thr Pro			
8255	8260	8265	8270

gag cgg ctg ggc acg gtg ttc gcg gcc aag gtg gat gcc gct ctt ttg 25038
Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys Val Asp Ala Ala Leu Leu

8275

8280

8285

ctg gat gag ctg acg cgg ggt atg gag ctg tcg gcg ttc gtg ctg ttc 25086
Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu Ser Ala Phe Val Leu Phe

8290

8295

8300

tcc tcg gcc gcg ggg atc ctg ggg tcg gcc ggg cag ggc aac tac gcc 25134
Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala

8305

8310

8315

gcg gcc aat gcc gct ctg gac gcg ctg gcg tac cgg cgg cgg gcg gcg 25182
Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Ala Ala

8320

8325

8330

ggt ctg ccg ggg gtg tcg ctg gcg tgg ggg ctg tgg gaa gag gcc agc 25230
Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu Ala Ser

8335

8340

8345

8350

ggg atg acc ggg cac ctg gcc ggc acc gac cac cgg cgc atc atc cgt 25278
Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly Thr Asp His Arg Arg Ile Ile Arg

8355

8360

8365

tcc ggt ctg cat ccc atg tcg acc ccg gac gca ctg gct ctc ttc gat 25326
Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr Pro Asp Ala Leu Ala Leu Phe Asp

8370

8375

8380

gcg gcc ctg gct ctg gac cgg ccg gtc ctg ctg ccc gcc gac ctg cgt 25374
Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu Leu Pro Ala Asp Leu Arg

8385

8390

8395

ccc gcc ccg ccc ctg ccg ccc ctg ctg cag gac ctc ctg ccc gcc acc 25422
Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln Asp Leu Leu Pro Ala Thr

8400

8405

8410

cgc cgc cgc acc acc cgc acc acc act acc ggt ggt gcg gac aac ggc 25470
Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr Gly Gly Ala Asp Asn Gly

8415

8420

8425

8430

gcc cag ctg cat gcc ccg ctg gcc ggc cag aca cac gaa-~~caa-cag-cac~~ 25518
Ala Gln Leu His Ala Arg Leu Ala Gly Gln Thr His Glu Gln Gln His

8435

8440

8445

acc acc ctc ctc gcc ctg gtc cgc tcc cac atc gcc acc gtc ctc ggc 25566
Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg Ser His Ile Ala Thr Val Leu Gly

8450

8455

8460

cac aac gcg ccg gag atg atc ccc gtt gac tcg gcg ttc cgc gac cta 25614
His Asn Ala Pro Glu Met Ile Pro Val Asp Ser Ala Phe Arg Asp Leu

8465

8470

8475

ggc ttc gac tcc ttg aca gcg gtg gaa ctc cgt aac cgc ctg ggt gag 25662
Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Gly Glu

8480

8485

8490

gca acg gga ctg cga ctg ccg acc agt ctg gtc ttc gac cag ccg aat 25710

Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Ser Leu Val Phe Asp Gln Pro Asn
8495 8500 8505 8510

gca gcg acc ctg gcg cgt cac cta cgt cgt gag ctg atg ggc gac gac 25758
Ala Ala Thr Leu Ala Arg His Leu Arg Arg Glu Leu Met Gly Asp Asp
8515 8520 8525

gcg gaa ggc gag acg cca tcg cag gtc gca ctt cat cag gtt gcc gcg 25806
Ala Glu Gly Glu Thr Pro Ser Gln Val Ala Leu His Gln Val Ala Ala
8530 8535 8540

gat gag ccg att gcg att gtg ggg atg gcg tgt cgt ttt ccg ggt ggg 25854
Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly
8545 8550 8555

gtg tgt tcg ccg gag gag ttg tgg gag ctg gtt gcg tcg ggt ggg gat 25902
Val Cys Ser Pro Glu Glu Leu Trp Glu Leu Val Ala Ser Gly Gly Asp
8560 8565 8570

gcg att ggt gaa ttt ccg gcc ggt cgg ggg tgg gat ctg gag ggg ttg 25950
Ala Ile Gly Glu Phe Pro Ala Gly Arg Gly Trp Asp Leu Glu Gly Leu
8575 8580 8585 8590

ttt gat tcg gac cct gac cgg tcg ggg acg tcg tac gcg cgg tat ggc 25998
Phe Asp Ser Asp Pro Asp Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Arg Tyr Gly
8595 8600 8605

ggg ttt ttg tat gag gcg ggg gag ttc gat gcg gac ttc ttc ggg atc 26046
Gly Phe Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Phe Asp Ala Asp Phe Phe Gly Ile

8610

8615

8620

agt ccg cgt gag gcg ttg gcg atg gat ccg cag cag cgg ttg ttg ctg 26094
Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu

8625

8630

8635

gag acg tcg tgg gag gcg ttc gag cgg gcg ggt atc gat ccg ctg tcg 26142
Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Leu Ser

8640

8645

8650

atg cgt ggc tcc cgt acg ggt gtc ttc gcc ggg gtg atg tac cac gac 26190
Met Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Val Met Tyr His Asp

8655

8660

8665

8670

tac gcc gcg cgt ctc cac cat gtc ccc gag ggt ttc gaa ggc ctc atc 26238
Tyr Ala Ala Arg Leu His His Val Pro Glu Gly Phe Glu Gly Leu Ile

8675

8680

8685

gcc aac ggc agc gca ggc agc gtc gcg acc ggc cgg gtg gcc tac agc 26286
Ala Asn Gly Ser Ala Gly Ser Val Ala Thr Gly Arg Val Ala Tyr Ser

8690

8695

8700

ttt ggc ctt gag ggt ccg gcc gtg acc gtc gat acg gcg tgt tcg tcg 26334
Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser

8705

8710

8715

tcg ttg gtg gcg ttg cat tgg gcg gcg cag gcg ttg cgt gcg ggt gag 26382
Ser Leu Val Ala Leu His Trp Ala Ala Gln Ala Leu Arg Ala Gly Glu

8720

8725

8730

tgt tgc atg gcg ctt gcc ggg ggt gtg acg gtg atg tgc tct ccg ggt 26430

Cys Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Ser Pro Gly

8735

8740

8745

8750

acg ttt gtg gag ttc tca cgt cag cgg ggt ctg gcc gcg gac ggg cgg 26478

Thr Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg

8755

8760

8765

tgc aag gcc tat tgc gcg gct gct gac ggt acc ggc tgg gcc gag ggt 26526

Cys Lys Ala Tyr Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly

8770

8775

8780

gtg ggg atg ctg ctg gtg gag cgg ctc tcc gac gcc cgt cgc aac ggt 26574

Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly

8785

8790

8795

cac cgt gtc ctg gcc gtg gtg cgt ggc agt gcg gtc aac cag gac ggt 26622

His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly

8800

8805

8810

gcg agc aac ggt ctg acc gcg ccc aac ggg ccc tcc cag cag cgt gtc 26670

Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val

8815

8820

8825

8830

atc cgt cag gcc ctg gcc aat gcg gga ctg acc ccg gcc gat gtc gac 26718

Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Thr Pro Ala Asp Val Asp

8835

8840

8845

gca gtg gag ggc cac ggc acc ggg acc act ctg ggg gac ccg atc gag 26766
Ala Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu

8850

8855

8860

gcc cag gca ctc ctg gcc gcc tac gga caa cac cgc ccc cac cae cgc 26814
Ala Gln Ala Leu Leu Ala Ala Tyr Gly Gln His Arg Pro His His Arg

8865

8870

8875

ccc ttg tgg ctg gga tcc ctc aaa tcc aac atc ggg cac gca cag gcc 26862
Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala

8880

8885

8890

gcc gcg ggc gtg ggc gga gtc atc aag atg gtg atg gcc ctg cgc aac 26910
Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Asn

8895

8900

8905

8910

ggg ctg ctg cca cag acc ctc cac gtg gac gag ccc acc ccc cag gtc 26958
Gly Leu Leu Pro Gln Thr Leu His Val Asp Glu Pro Thr Pro Gln Val

8915

8920

8925

gac tgg tcc aca ggc gca gta caa ctc ctg aca caa ccg gtg ccc tgg 27006
Asp Trp Ser Thr Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Gln Pro Val Pro Trp

8930

8935

8940

ccc gcc gac ccg gcc ggc cgg cca cgc cac gcc ggc gtg tca tca ttc 27054
Pro Ala Asp Pro Ala Gly Arg Pro Arg His Ala Gly Val Ser Ser Phe

8945

8950

8955

ggc gtc agc ggc acc aac gcc cat gtg att ttg gag gag gcg cct gcg 27102

Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala Pro Ala
8960 8965 8970

gcg gcg ggc ggt gct gcc ggt ggt ggg gtg tcg gtg ggt gct ccg aat 27150
Ala Ala Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Val Ser Val Gly Ala Pro Asn
8975 8980 8985 8990

cca gcc ctt ccg gtg gct gag tct gag ccg gtg ccg gtg ccg gtg ccg 27198
Pro Ala Leu Pro Val Ala Glu Ser Glu Pro Val Pro Val Pro Val Pro
8995 9000 9005

gtg tcg gcg agg tct gag gcc ggg ttg cgg gcg cag gca cag gcg ttg 27246
Val Ser Ala Arg Ser Glu Ala Gly Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu
9010 9015 9020

cgc cag tac gtg gca gcc cgc ccg gac atg tca cct gcc gac atc ggt 27294
Arg Gln Tyr Val Ala Ala Arg Pro Asp Met Ser Pro Ala Asp Ile Gly
9025 9030 9035

gcg ggt ctg gcc cgc ggc cgg gcc gta ctg gaa cac cgc gcc gtc atc 27342
Ala Gly Leu Ala Arg Gly Arg Ala Val Leu Glu His Arg Ala Val Ile
9040 9045 9050

ctg gcc gcg gac cgc gag gaa ctg gcg cag gca ctg aca gcc ctg gca 27390
~~Leu Ala Ala Asp Arg Glu Glu Leu Ala Gln Ala Leu Thr Ala Leu Ala~~
9055 9060 9065 9070

gcc ggc gaa ccc cac ccc cac atc acc aca ggc cac acc cgg ggc agt 27438
Ala Gly Glu Pro His Pro His Ile Thr Thr Gly His Thr Arg Gly Ser

9075

9080

9085

gac cgc ggc ggc gtc gtc ttc gtc ttc ccc gga cag ggc ggc cag tgg 27486

Asp Arg Gly Gly Val Val Phe Val Phe Pro Gly Gln Gly Gly Gln Trp

9090

9095

9100

gcc ggg atg ggc ctg acc ctg ctc acc tcc tca ccc gtg ttc gcc gaa 27534

Ala Gly Met Gly Leu Thr Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val Phe Ala Glu

9105

9110

9115

cac atc gac gca tgc gag aaa gcc ctc acc ccc tgg gtg ccc tgg tcc 27582

His Ile Asp Ala Cys Glu Lys Ala Leu Thr Pro Trp Val Pro Trp Ser

9120

9125

9130

ctg acc gac atc ctg cac cgc gac ccc gac gac ccc gca tgg caa caa 27630

Leu Thr Asp Ile Leu His Arg Asp Pro Asp Asp Pro Ala Trp Gln Gln

9135

9140

9145

9150

gcc gac gtg gtc cag ccc gtg ctc ttc agc atc atg gtc tcc ctc gcc 27678

Ala Asp Val Val Gln Pro Val Leu Phe Ser Ile Met Val Ser Leu Ala

9155

9160

9165

gcc ctg tgg cgc tcc tac ggc atc gaa ccc gac gcg gtc ctc ggc cac 27726

Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Asp Ala Val Leu Gly His

9170

9175

9180

tcc cag gga gaa atc gcc gcc gcc cac atc tgc ggc gca ctc agc ctg 27774

Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala His Ile Cys Gly Ala Leu Ser Leu

9185

9190

9195

aaa gac gcc gcc aaa acc gtt gca ctg cgc agc cag gca ctg gcc gcc 27822
Lys Asp Ala Ala Lys Thr Val Ala Leu Arg Ser Gln Ala Leu Ala Ala

9200

9205

9210

gta cga ggc cgg ggc gcc atg gtc tca ctg ccc ctg ccc gcc cag gac 27870
Val Arg Gly Arg Gly Ala Met Val Ser Leu Pro Leu Pro Ala Gln Asp

9215

9220

9225

9230

gtg cag cag ctc att tcc gaa cgg tgg gaa ggg cag ttg tgg gtg gca 27918
Val Gln Gln Leu Ile Ser Glu Arg Trp Glu Gly Gln Leu Trp Val Ala

9235

9240

9245

gcc ctc aac ggc ccc cac tcc acc acc gtc tcc ggc gac acc acc gca 27966
Ala Leu Asn Gly Pro His Ser Thr Thr Val Ser Gly Asp Thr Thr Ala

9250

9255

9260

gta gaa gaa ctc ctc acc cac tgt gcc gac acc ggc cta cgg gcc aaa 28014
Val Glu Glu Leu Leu Thr His Cys Ala Asp Thr Gly Leu Arg Ala Lys

9265

9270

9275

cgc atc ccc gtc gac tac gcc tcc cac tgc ccc cac gtc caa ccc ctc 28062
Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Cys Pro His Val Gln Pro Leu

9280

9285

9290

cac gac gaa ctc ctg cac ctg ctg gga gac atc acc ccc cag ccg tcc 28110
His Asp Glu Leu Leu His Leu Leu Gly Asp Ile Thr Pro Gln Pro Ser

9295

9300

9305

9310

acc atg ccg ttc ttc tcc acc gtc gta ggg cac ctg gtc tgg tac acc 28158
Thr Met Pro Phe Phe Ser Thr Val Val Gly His Leu Val Trp Tyr Thr

9315

9320

9325

aca acc ctg gac gcc gcc tac tgg tac cgc aac ctc cac cag ccc gtc 28206
Thr Thr Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu His Gln Pro Val

9330

9335

9340

cgc ttc agc cac gcc atc cag acc ctg acc gac gac gga cac cgc ccc 28254
Arg Phe Ser His Ala Ile Gln Thr Leu Thr Asp Asp Gly His Arg Pro

9345

9350

9355

ttc atc gaa atc agt ccc cac ccc acc ctc gtc ccc gcc atc gaa gac 28302
Phe Ile Glu Ile Ser Pro His Pro Thr Leu Val Pro Ala Ile Glu Asp

9360

9365

9370

acc acc gaa aac acc acc gaa aac atc acc gcg acc ggc agc ctc cgc 28350
Thr Thr Glu Asn Thr Thr Glu Asn Ile Thr Ala Thr Gly Ser Leu Arg

9375

9380

9385

9390

cgc ggc gac aac gac acc cac cgc ttc ctc acc gcc ctc gcc cac acc 28398
Arg Gly Asp Asn Asp Thr His Arg Phe Leu Thr Ala Leu Ala His Thr

9395

9400

9405

cac acc acc ggc att cgg aca ccc acc acc tgg cac cac cac tac acc 28446
His Thr Thr Gly Ile Arg Thr Pro Thr Thr Trp His His His Tyr Thr

9410

9415

9420

caa acc cac ccc cac ccc cac aac cac cac ctc gac ctg ccc acc tac 28494

Gln Thr His Pro His Pro His Asn His His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr

9425

9430

9435

ccc ttc caa cac cag cac tac tgg ctc caa cca ccc acc acg aca acc 28542

Pro Phe Gln His Gln His Tyr Trp Leu Gln Pro Pro Thr Thr Thr Thr

9440

9445

9450

gac ctc acc acc acc ggc ctc acc ccc acc cac cac ccc ctc ctc acc 28590

Asp Leu Thr Thr Thr Gly Leu Thr Pro Thr His His Pro Leu Leu Thr

9455

9460

9465

9470

gca aca ctc acc ctc gcc aac aac aac aca caa cta ctc acc ggc cgc 28638

Ala Thr Leu Thr Leu Ala Asn Asn Asn Thr Gln Leu Leu Thr Gly Arg

9475

9480

9485

ctc tcc cta cgc acc cac ccc tgg ctc acc gac cac acc gtc gtc ggt 28686

Leu Ser Leu Arg Thr His Pro Trp Leu Thr Asp His Thr Val Val Gly

9490

9495

9500

acc act ctt gtg cca gga acc gcc ctc ctc gaa ctc gcc ctc caa gca 28734

Thr Thr Leu Val Pro Gly Thr Ala Leu Leu Glu Leu Ala Leu Gln Ala

9505

9510

9515

acc acg acc gac cac ctc gaa gaa ctc gcc ctc cac acg cct ctc gtc 28782

Thr Thr Thr Asp His Leu Glu Glu Leu Ala Leu His Thr Pro Leu Val

9520

9525

9530

atc ccc cgt gag ggt gcc gtc gac gtt cag gtg cac atc aat cca ccg 28830

Ile Pro Arg Glu Gly Ala Val Asp Val Gln Val His Ile Asn Pro Pro

9535

9540

9545

9550

gac gac acc gac act cgt tca ctg acg atc tac tcg cga agc gag aac 28878
Asp Asp Thr Asp Thr Arg Ser Leu Thr Ile Tyr Ser Arg Ser Glu Asn

9555

9560

9565

gcc ccc gca gcg gct ccc tgg cgt cat cac gcc acg gcc gtt ctg gga 28926
Ala Pro Ala Ala Ala Pro Trp Arg His His Ala Thr Ala Val Leu Gly

9570

9575

9580

acc aag acc tcg cgc att gag aca ggc cgt agc cac gat gat ctg tcg 28974
Thr Lys Thr Ser Arg Ile Glu Thr Gly Arg Ser His Asp Asp Leu Ser

9585

9590

9595

atg tgg ccg cca gcg ggc gca gtt cgc tgt gct gat gag gaa ttg gca 29022
Met Trp Pro Pro Ala Gly Ala Val Arg Cys Ala Asp Glu Glu Leu Ala

9600

9605

9610

gcc ttg tat ggc gac tac gag gca aat ggc ttt gtc tat ggc ccc gca 29070
Ala Leu Tyr Gly Asp Tyr Glu Ala Asn Gly Phe Val Tyr Gly Pro Ala

9615

9620

9625

9630

ttc cgg ggg ctg act gct gcc tgg cgt ctg gga gac gag gtg ttt gcc 29118
Phe Arg Gly Leu Thr Ala Ala Trp Arg Leu Gly Asp Glu Val Phe Ala

9635

9640

9645

gag gtt cgc ctt cca gaa cag gtg cac ggc gag gca tcc gcg tac aac 29166
Glu Val Arg Leu Pro Glu Gln Val His Gly Glu Ala Ser Ala Tyr Asn

9650

9655

9660

ctg cac ccg gca ctg ctg gat gct gcc ttg cac gca gcg gcc ttt gcg 29214
Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Ala Ala Phe Ala

9665

9670

9675

ccg tcg ggc agt ctg ccg cag gga tcc gta ccg ttc tcc ttc acc ggt 29262
Pro Ser Gly Ser Leu Pro Gln Gly Ser Val Pro Phe Ser Phe Thr Gly

9680

9685

9690

gtg acg ctg cac gcc gcc aat gcg tcg tcg ttg cgc gtg cga ctc tcg 29310
Val Thr Leu His Ala Ala Asn Ala Ser Ser Leu Arg Val Arg Leu Ser

9695

9700

9705

9710

ccg gcc gat ccg aac agc ggc cac gcc gca gtt tcc gtg ctg gtc acg 29358
Pro Ala Asp Pro Asn Ser Gly His Ala Ala Val Ser Val Leu Val Thr

9715

9720

9725

gat gac acc ggt acg ccc gtg gcg tcc gtc gag gcg ttg gcg gtg cgc 29406
Asp Asp Thr Gly Thr Pro Val Ala Ser Val Glu Ala Leu Ala Val Arg

9730

9735

9740

ccg ttg gcg gcg gac gaa ttg cga gct gcc gag cgc gcc gta cag cgc 29454
Pro Leu Ala Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Glu Arg Ala Val Gln Arg

9745

9750

9755

gct gag ctc ttc gac atg aag tgg gtt gag gtg ccc tca gat gta ctg 29502
Ala Glu Leu Phe Asp Met Lys Trp Val Glu Val Pro Ser Asp Val Leu

9760

9765

9770

gtg tgc ggc ggg gca tgc gtg gtg gtg ctg gat ggt gcc gac gac ctc 29550
Val Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Val Leu Asp Gly Ala Asp Asp Leu
9775 9780 9785 9790

gtt ggt ctg gcg gct gag gag gat ggt gtg ccg ggg gtg gtg gtg ttg 29598
Val Gly Leu Ala Ala Glu Glu Asp Gly Val Pro Gly Val Val Val Leu
9795 9800 9805

cgg tgc ccg gat gcc ggt gcc gat ggc ggc ggt ggt ggc ggt ggt gtg 29646
Arg Cys Pro Asp Ala Gly Ala Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val
9810 9815 9820

ggt gag gtt gtt ggt ggg gtg ttg ggt gtg gtg cag ggg tgg ctg ggg 29694
Gly Glu Val Val Gly Gly Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly
9825 9830 9835

ctg gag cgg ttt gcg ggt tgc cgg ctg gtg gtg gtg acc cgg ggt gcg 29742
Leu Glu Arg Phe Ala Gly Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala
9840 9845 9850

gtg gtg gcc ggc ccg gag gac ggc ccg gtg gat ggc ccg gtg gat gtg 29790
Val Val Ala Gly Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Gly Pro Val Asp Val
9855 9860 9865 9870

gtg ggt gcg gcg gtg tgg ggg ctg gtg cgg tgc gcg cag gct gag cat 29838
Val Gly Ala Ala Val Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His
9875 9880 9885

ccg gac cgg ttt gtc ctc ctc gac ctg gac acc gac ctc gac agc ggc 29886

Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu Asp Leu Asp Thr Asp Leu Asp Ser Gly

9890

9895

9900

gct gac cgc gat gcc ggc aac gag gcc ggt atg ggg tct ggt ctg gat 29934

Ala Asp Arg Asp Ala Gly Asn Glu Ala Gly Met Gly Ser Gly Leu Asp

9905

9910

9915

ggt ggg cgt gtg gct gcg gtg gtg gcg tgt ggt gag ccg cag ttg gcg 29982

Gly Gly Arg Val Ala Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln Leu Ala

9920

9925

9930

gtg cgt ggt gag cgg gtg ctg gcc gca cgc ctg aca cga ctt gag tcg 30030

Val Arg Gly Glu Arg Val Leu Ala Ala Arg Leu Thr Arg Leu Glu Ser

9935

9940

9945

9950

ccg gtt gat gta tcg ggt cgg gag gtg ttg ccg tgg ttg tcg ggt ggg 30078

Pro Val Asp Val Ser Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly Gly

9955

9960

9965

tcg gtg ttg gtg acg ggt ggg acg ggt gtg ctg ggt gcg gcg gtg gcg 30126

Ser Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala Ala Val Ala

9970

9975

9980

cgg cat ctg gct ggt gtg tgt ggg gtg cgg gat ctg ttg ttg gtg agc 30174

Arg His Leu Ala Gly Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu Leu Val Ser

9985

9990

9995

cgg cgt ggt ccg gat gct ccg ggt gcg gag ggt ttg ccg gcg gag ctg 30222

Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu Leu

10000	10005	10010	
gcc gcg ttg ggg gcg gag gtg cgg att gtt gcg tgt gat gtg ggg gag			30270
Ala Ala Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp Val Gly Glu			
10015	10020	10025	10030
cgg cgg gag gtg gtc cgg ctg ctg gag ggt gtt cct gcc ggg tgt ccg			30318
Arg Arg Glu Val Val Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys Pro			
	10035	10040	10045
ctg acg ggt gtc gtg cat gcg gct ggt gtg ctg gac gat gcg acg atc			30366
Leu Thr Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr Ile			
	10050	10055	10060
gcc tct ctc acg ccc gag cgg ctg ggc acg gtg ttc gcg gcc aag gtg			30414
Ala Ser Leu Thr Pro Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys Val			
	10065	10070	10075
gat gcc gct ctt ttg ctg gat gag ctg acg cgg ggt atg gag ctg tcg			30462
Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu Ser			
	10080	10085	10090
gcg ttc gtg ctg ttc tcc tcg gcc gcg ggg atc ctg ggg tcg gcc ggg			30510
Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala Gly			
10095	10100	10105	10110
cag ggc aac tac gcc gcg gcc aat gcc gct ctg gac gcg ctg gcg tac			30558
Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Tyr			
	10115	10120	10125

cgg cgg cgg gcg gcg ggt ctg ccg ggg gtg tcg ctg gcg tgg ggg ctg 30606
Arg Arg Arg Ala Ala Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu

10130

10135

10140

tgg gaa gag gcc agc ggg atg acc ggg cat ctg gcc ggc acc gac cac 30654
Trp Glu Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly Thr Asp His

10145

10150

10155

cgg cgc atc atc cgt tcc ggt ctg cat ccc atg tcg acc ccg gac gca 30702
Arg Arg Ile Ile Arg Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr Pro Asp Ala

10160

10165

10170

ctg gcc ctc ttc gat gcg gcc ctg gct ctg gac cgg ccg gtc ctg ctg 30750
Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu Leu

10175

10180

10185

10190

ccc gcc gac ctg cgt ccc gcc ccg ccc ctg ccg ccc ctg ctg cag gac 30798
Pro Ala Asp Leu Arg Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln Asp

10195

10200

10205

ctc ctg ccc gcc acc cgc cgc cgc acc acc cgc acc acc act acc ggt 30846
Leu Leu Pro Ala Thr Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr Gly

10210

10215

10220

ggt gcg gac aac ggc gcc cag ctg cac ggc cgg ctg gcc ggc cag aca 30894
Gly Ala Asp Asn Gly Ala Gln Leu His Gly Arg Leu Ala Gly Gln Thr

10225

10230

10235

cac gaa caa cag cac acc acc ctc ctc gcc ctg gtc cgc tcc cac atc 30942

His Glu Gln Gln His Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg Ser His Ile

10240

10245

10250

gcc acc gtc ctg ggc cac acc acc ccc gac acc atc ccc ccc gac cgc 30990

Ala Thr Val Leu Gly His Thr Thr Pro Asp Thr Ile Pro Pro Asp Arg

10255

10260

10265

10270

gcg ttc cgc gac ctc ggc ttc gac tcc ctc acc gcc gtc gaa cta cgc 31038

Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg

10275

10280

10285

aac cgg ctc tcc cac acc acc gga ctc cgc ctc ccc acc acc ctc gcc 31086

Asn Arg Leu Ser His Thr Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu Ala

10290

10295

10300

ttc gac cac ccc aac ccc acc acc ctc acc cac cac ctc cac aca caa 31134

Phe Asp His Pro Asn Pro Thr Thr Leu Thr His His Leu His Thr Gln

10305

10310

10315

ctc gtc agc aag gga ctc acc gcc gcg gcc gag ccg gac gcc gca acg 31182

Leu Val Ser Lys Gly Leu Thr Ala Ala Ala Glu Pro Asp Ala Ala Thr

10320

10325

10330

aca ccc ccg ggg ctg ccc tcg ctg ctc tcg gag ctc gag ccg ctg gag 31230

Thr Pro Pro Gly Leu Pro Ser Leu Leu Ser Glu Leu Glu Arg Leu Glu

10335

10340

10345

10350

gcg gta gtg ctc tcc tcc acc aca tcc tcc gct gcc ccg ctg gac gac 31278

Ala Val Val Leu Ser Ser Thr Thr Ser Ser Ala Ala Pro Leu Asp Asp

10355

10360

10365

ggc gcg cgc acg cgg ctg gcc tcc cga ctg cat tcc ctc gcc cag aag 31326

Gly Ala Arg Thr Arg Leu Ala Ser Arg Leu His Ser Leu Ala Gln Lys

10370

10375

10380

ttg aac ggc gac gac acc gcc ccc gac ctc gca gag aca tcg gac gag 31374

Leu Asn Gly Asp Asp Thr Ala Pro Asp Leu Ala Glu Thr Ser Asp Glu

10385

10390

10395

gag atg ttc gct ctc atc gac agg gaa gtc gga ttc gaa tct caa tga 31422

Glu Met Phe Ala Leu Ile Asp Arg Glu Val Gly Phe Glu Ser Gln

10400

10405

10410

<210> 3

<211> 3972

<212> PRT

<213> Streptomyces avermitilis

<400> 3

Val Gln Arg Met Asp Gly Gly Glu Glu Pro Arg Pro Ala Ala Gly Glu

1

5

10

15

Val Leu Gly Val Ala Asp Glu Ala Asp Gly Gly Val Val Phe Val Phe

20

25

30

Pro Gly Gln Gly Pro Gln Trp Pro Gly Met Gly Arg Glu Leu Leu Asp

35

40

45

Ala Ser Asp Val Phe Arg Glu Ser Val Arg Ala Cys Glu Ala Ala Phe

50

55

60

Ala Pro Tyr Val Asp Trp Ser Val Glu Gln Val Leu Arg Asp Ser Pro

65

70

75

80

Asp Ala Pro Gly Leu Asp Arg Val Asp Val Val Gln Pro Thr Leu Phe

85

90

95

Ala Val Met Ile Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Gln Gly Val Glu

100

105

110

Pro Cys Ala Val Leu Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Ala Ala Ala His

115

120

125

Val Ser Gly Gly Leu Ser Leu Ala Asp Ala Ala Arg Val Val Thr Leu

130

135

140

Trp Ser Gln Ala Gln Thr Thr Leu Ala Gly Thr Gly Ala Leu Val Ser

145

150

155

160

Val Ala Ala Thr Pro Asp Glu Leu Leu Pro Arg Ile Ala Pro Trp Thr

165

170

175

Glu Asp Asn Pro Ala Arg Leu Ala Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Arg

180

185

190

Ser Thr Val Val Ser Gly Ala Arg Glu Ala Val Ala Asp Leu Val Ala
195 200 205

Asp Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Thr Arg Met Ile Pro Val Asp Val
210 215 220

Pro Ala His Ser Pro Leu Met Tyr Ala Ile Glu Glu Arg Val Val Ser
225 230 235 240

Gly Leu Leu Pro Ile Thr Pro Arg Pro Ser Arg Ile Pro Phe His Ser
245 250 255

Ser Val Thr Gly Gly Arg Leu Asp Thr Arg Glu Leu Asp Ala Ala Tyr
260 265 270

Trp Tyr Arg Asn Met Ser Ser Thr Val Arg Phe Glu Pro Ala Ala Arg
275 280 285

Leu Leu Leu Gln Gln Gly Pro Lys Thr Phe Val Glu Met Ser Pro His
290 295 300

Pro Val Leu Thr Met Gly Leu Gln Glu Leu Ala Pro Asp Leu Gly Asp
305 310 315 320

Thr Thr Gly Thr Ala Asp Thr Val Ile Met Gly Thr Leu Arg Arg Gly
325 330 335

Gln Gly Thr Leu Asp His Phe Leu Thr Ser Leu Ala Gln Leu Arg Gly
340 345 350

His Gly Glu Thr Ser Ala Thr Thr Val Leu Ser Ala Arg Leu Thr Ala

355

360

365

Leu Ser Pro Thr Gln Gln Gln Ser Leu Leu Leu Asp Leu Val Arg Ala

370

375

380

His Thr Met Ala Val Leu Asn Asp Asp Gly Asn Glu Arg Thr Ala Ser

385

390

395

400

Asp Ala Gly Pro Ser Ala Ser Phe Ala His Leu Gly Phe Asp Ser Val

405

410

415

Met Gly Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ser Lys Ala Thr Gly Leu Arg

420

425

430

Leu Pro Val Thr Leu Ile Phe Asp His Thr Thr Pro Ala Ala Val Ala

435

440

445

Ala Arg Leu Arg Thr Ala Ala Leu Gly His Leu Asp Glu Asp Thr Ala

450

455

460

Pro Val Pro Asp Ser Pro Ser Gly His Gly Gly Thr Ala Ala Ala Asp

465

470

475

480

Asp Pro Ile Ala Ile Ile Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val

485

490

495

Arg Ser Pro Lys Asp Leu Trp Glu Leu Ala Ala Ser Gly Gly Asp Ala

500

505

510

Ile Gly Pro Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Pro Thr Glu Gln Arg His

515

520

525

Ala Gln Asp Pro Thr Gln Pro Gly Thr Phe Tyr Pro Gln Gly Gly Gly

530

535

540

Phe Leu His Asp Ala Ala His Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser

545

550

555

560

Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu

565

570

575

Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Leu Ser Val

580

585

590

Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Ala Leu Ser Phe Asp Tyr

595

600

605

Gly Pro Arg Met Asp Thr Ala Ser Ser Glu Gly Ala Ala Asp Val Glu

610

615

620

Gly His Ile Leu Thr Gly Thr Thr Gly Ser Val Leu Ser Gly Arg Ile

625

630

635

640

Ala Tyr Ser Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Ile Thr Val Asp Thr Gly

645

650

655

Cys Ser Ala Ser Leu Val Thr Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg
660 665 670

Ser Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Ser Val Met Ser
675 680 685

Thr Leu Gly Met Phe Ile Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Val
690 695 700

Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp
705 710 715 720

Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Val
725 730 735

Arg Leu Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn
740 745 750

Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ala Gln
755 760 765

Glu Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ser Val Ala
770 775 780

Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp
785 790 795 800

Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Arg Ala Gly
805 810 815

Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr

820

825

830

Met Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu

835

840

845

Arg Glu Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Lys Pro Ser Pro

850

855

860

Gln Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Arg Leu Leu Thr Glu Ala Val

865

870

875

880

Pro Trp Pro Gly Asp Ala Ala Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser

885

890

895

Ser Phe Gly Ile Gly Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala

900

905

910

Pro Ala Ala Gly Gly Cys Val Ala Gly Gly Gly Val Leu Glu Gly Ala

915

920

925

Pro Gly Leu Ala Ile Ser Val Ala Glu Ser Val Ala Ala Pro Val Ala

930

935

940

Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Ser Val Pro Val Pro Val Pro Val Pro

945

950

955

960

Val Pro Val Pro Val Ser Ala Arg Ser Glu Ala Gly Leu Arg Ala Gln

965

970

975

Ala Glu Ala Leu Arg Gln Tyr Val Ala Val Arg Pro Asp Val Ser Leu

980

985

990

Ala Asp Val Gly Ala Gly Leu Ala Cys Gly Arg Ala Val Leu Glu His

995

1000

1005

Arg Ala Val Val Leu Ala Ala Asp Arg Glu Glu Leu Val Gln Gly Leu

1010

1015

1020

Gly Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro Asp Arg Arg Val Thr Thr Gly His

1025

1030

1035

1040

Ala Pro Gly Gly Asp Arg Gly Gly Val Val Phe Val Phe Pro Gly Gln

1045

1050

1055

Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met Gly Val Arg Leu Leu Ala Ser Ser Pro

1060

1065

1070

Val Phe Ala Arg Arg Met Gln Ala Cys Glu Glu Ala Leu Ala Pro Trp

1075

1080

1085

Val Asp Trp Ser Val Val Asp Ile Leu Arg Arg Asp Ala Gly Asp Ala

1090

1095

1100

Val Trp Glu Arg Ala Asp Val Val Gln Pro Val Leu Phe Ser Val Met

1105

1110

1115

1120

Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Asp Ala
1125 1130 1135

Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala His Val Cys Gly
1140 1145 1150

Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala Ala Lys Thr Val Ala Leu Arg Ser Arg
1155 1160 1165

Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly Arg Gly Gly Met Ala Ser Val Pro Leu
1170 1175 1180

Pro Ala Gln Glu Val Glu Gln Leu Ile Gly Glu Arg Trp Ala Gly Arg
1185 1190 1195 1200

Leu Trp Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Arg Ser Thr Ala Val Ser Gly
1205 1210 1215

Asp Ala Glu Ala Val Asp Glu Val Leu Ala Tyr Cys Ala Gly Thr Gly
1220 1225 1230

Val Arg Ala Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Cys Pro His
1235 1240 1245

Val Gln Pro Leu Arg Glu Glu Leu Leu Glu Leu Leu Gly Asp Ile Ser
1250 1255 1260

Pro Gln Pro Ser Gly Val Pro Phe Phe Ser Thr Val Glu Gly Thr Trp
1265 1270 1275 1280

Leu Asp Thr Thr Thr Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu His

1285

1290

1295

Gln Pro Val Arg Phe Ser Asp Ala Val Gln Ala Leu Ala Asp Asp Gly

1300

1305

1310

His Arg Val Phe Val Glu Val Ser Pro His Pro Thr Leu Val Pro Ala

1315

1320

1325

Ile Glu Asp Thr Thr Glu Asp Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Ile Gly

1330

1335

1340

Ser Leu Arg Arg Gly Asp Asn Asp Thr Arg Arg Phe Leu Thr Ala Leu

1345

1350

1355

1360

Ala His Thr His Thr Thr Gly Ile Gly Thr Pro Thr Thr Trp His His

1365

1370

1375

His Tyr Thr His His His Thr His Pro His Pro His Thr His Leu Asp

1380

1385

1390

Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His Gln His Tyr Trp Leu Glu Ser Ser

1395

1400

1405

Gln Pro Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Ala Gly Ala Gly Ser Gly Ala

1410

1415

1420

Gly Ser Gly Arg Ala Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala Glu Val Glu Ser

1425 1430 1435 1440

Arg Phe Trp Asp Ala Val Ala Arg Gln Asp Leu Glu Thr Val Ala Thr

1445 1450 1455

Thr Leu Ala Val Pro Pro Ser Ala Gly Leu Asp Thr Val Val Pro Ala

1460 1465 1470

Leu Ser Ala Trp His Arg His Gln His Asp Gln Ala Arg Ile Asn Thr

1475 1480 1485

Trp Thr Tyr Gln Glu Thr Trp Lys Pro Leu Thr Leu Pro Thr Thr His

1490 1495 1500

Gln Pro His Gln Thr Trp Leu Ile Ala Ile Pro Glu Thr Gln Thr His

1505 1510 1515 1520

His Pro His Ile Thr Asn Ile Leu Thr Asn Leu His His His Gly Ile

1525 1530 1535

Thr Pro Ile Pro Leu Thr Leu Asn His Thr His Thr Asn Pro Gln His

1540 1545 1550

Leu His His Thr Leu His His Thr Arg Gln Gln Ala Gln Asn His Thr

1555 1560 1565

Thr Gly Ala Ile Thr Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Thr

1570 1575 1580

Pro His Pro His His Pro His Thr Pro Thr Gly Thr Leu Leu Asn Leu
1585 1590 1595 1600

Thr Leu Thr Gln Thr His Thr Gln Thr His Pro Pro Thr Pro Leu Trp
1605 1610 1615

Tyr Ala Thr Thr Asn Ala Thr Thr Thr His Pro Asn Asp Pro Leu Thr
1620 1625 1630

His Pro Thr Gln Ala Gln Thr Trp Gly Leu Ala Arg Thr Thr Leu Leu
1635 1640 1645

Glu His Pro Thr His Thr Ala Gly Ile Ile Asp Leu Pro Thr Thr Pro
1650 1655 1660

Thr Pro His Thr Leu Gln His Leu Thr Gln Thr Leu Thr Gln Pro His
1665 1670 1675 1680

His Gln Thr Gln Leu Ala Ile Arg Thr Thr Gly Thr His Thr Arg Arg
1685 1690 1695

Leu Thr Pro Thr Thr Leu Thr Pro Thr His Gln Pro Pro Thr Pro Thr
1700 1705 1710

Pro His Gly Thr Thr Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ala Thr
1715 1720 1725

His Leu Thr His His Leu Thr Thr His Gln Pro Thr Gln His Leu Leu
1730 1735 1740

Leu Thr Ser Arg Thr Gly Pro His Thr Pro His Ala Gln His Leu Thr
1745 1750 1755 1760

Thr Gln Leu Gln Gln Lys Gly Ile His Leu Thr Ile Thr Thr Cys Asp
1765 1770 1775

Thr Ser Asn Pro Asp Gln Leu Gln Gln Leu Leu Asn Thr Ile Pro Pro
1780 1785 1790

Gln His Pro Leu Thr Thr Val Ile His Thr Ala Gly Ile Leu Asp Asp
1795 1800 1805

Ala Thr Leu Thr Asn Leu Thr Pro Thr Gln Leu Asn Asn Val Leu Arg
1810 1815 1820

Ala Lys Ala His Ser Ala His Leu Leu His Gln Leu Thr Gln His Thr
1825 1830 1835 1840

Pro Leu Thr Ala Phe Val Leu Tyr Ser Ser Ala Ala Ala Thr Phe Gly
1845 1850 1855

Ala Pro Gly Gln Ala Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Tyr Leu Asp Ala
1860 1865 1870

Leu Ala His His Arg His Thr His His Leu Pro Ala Thr Ser Ile Ala
1875 1880 1885

Trp Gly Thr Trp Gln Gly Asn Gly Leu Ala Asp Ser Asp Lys Ala Arg

1890

1895

1900

Ala Tyr Leu Asp Arg Arg Gly Phe Arg Pro Met Ser Pro Glu Leu Ala

1905

1910

1915

1920

Thr Ala Ala Val Thr Gln Ala Ile Ala Asp Thr Glu Arg Pro Tyr Val

1925

1930

1935

Val Ile Ala Asp Ile Asp Trp Ser Lys Ile Glu His Thr Ser Gln Thr

1940

1945

1950

Ser Asp Leu Val Ser Ala Ala Arg Glu Arg Glu Pro Ala Val Gln Arg

1955

1960

1965

Pro Thr Pro Pro Ala Glu Leu His Lys Thr Leu Ala His Gln Thr Ser

1970

1975

1980

Ala Asp Gln Arg Ala Ala Leu Leu Glu Leu Val Arg Asp His Val Ala

1985

1990

1995

2000

Ala Val Leu Arg His Ala Asp Pro Lys Ala Ile Ala Pro Asp Gln Ser

2005

2010

2015

Phe Arg Ala Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Phe Arg Asn

2020

2025

2030

Leu Leu Ile Lys Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Val Ser Leu Val Phe

2035

2040

2045

Asp His Pro Thr Pro Ala Lys Leu Ala Val His Leu Gln Asn Gln Leu
2050 2055 2060

Arg Gly Thr Ala Ala Glu Ser Ala Pro Ser Ala Ala Ala Val Thr Ala
2065 2070 2075 2080

Glu Ala Ser Val Thr Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg
2085 2090 2095

Phe Pro Gly Gly Val Thr Ser Ala Asp Asp Phe Trp Asp Leu Ile Ser
2100 2105 2110

Ser Glu Gln Asp Ala Ile Gly Gly Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp
2115 2120 2125

Leu Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp His Pro Gly Thr Cys Tyr
2130 2135 2140

Thr Arg Asn Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly His Phe Asp Ala Glu
2145 2150 2155 2160

Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln
2165 2170 2175

Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Thr Ile Glu His Ala Gly Ile
2180 2185 2190

Asn Pro His Thr Leu His Gly Thr Pro Thr Gly Val Phe Thr Gly Thr
2195 2200 2205

Asn Gly Gln Asp Tyr Ala Leu Arg Val His Asn Ala Gly Gln Ser Thr
 2210 2215 2220

Asp Gly Phe Ala Leu Thr Gly Thr Ala Gly Ser Val Ile Ser Gly Arg
 2225 2230 2235 2240

Ile Ser Tyr Thr Phe Gly Phe Glu Gly Pro Ala Val Ser Val Asp Thr
 2245 2250 2255

Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ala Leu
 2260 2265 2270

Arg Ala Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met
 2275 2280 2285

Ser Ser Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala
 2290 2295 2300

Ala Asp Gly His Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala Asp Gly Thr Gly
 2305 2310 2315 2320

Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala
 2325 2330 2335

His Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val
 2340 2345 2350

Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser

2355

2360

2365

Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ser Ala

2370

2375

2380

Gly Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly

2385

2390

2395

2400

Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg

2405

2410

2415

Ala Gly Glu Gly Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Val Gly

2420

2425

2430

His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val Met

2435

2440

2445

Ala Leu Arg His Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro

2450

2455

2460

Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Glu

2465

2470

2475

2480

Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val

2485

2490

2495

Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu

2500

2505

2510

Ala Pro Ala Asp Asp Val Pro Gly Gly Pro Pro Ala Gly Glu Gly Asp
2515 2520 2525

Ala Gly Ser Asp Asp Glu Ala Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro
2530 2535 2540

Trp Leu Val Ser Ala Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln
2545 2550 2555 2560

Ala Leu His Ala His Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp
2565 2570 2575

Val Gly Tyr Thr Leu Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala
2580 2585 2590

Thr Leu Ile Ala Ala Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala
2595 2600 2605

Leu Ala Ala Gly Glu Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro
2610 2615 2620

Gly Gly Thr Gly Thr Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys
2625 2630 2635 2640

Ser Gly Gln Gly Thr Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His
2645 2650 2655

Thr His Pro Val Phe Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu
2660 2665 2670

Asp Pro His Leu Asp His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asn Asp
2675 2680 2685

Asn Asp Asn Glu Asp Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Arg Tyr Ala
2690 2695 2700

Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu Thr
2705 2710 2715 2720

Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly
2725 2730 2735

Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala
2740 2745 2750

Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro Pro
2755 2760 2765

Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His His
2770 2775 2780

Leu Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro
2785 2790 2795 2800

Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile Thr
2805 2810 2815

Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr Asn

2820

2825

2830

His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu His

2835

2840

2845

Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu Ile

2850

2855

2860

Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr

2865

2870

2875

2880

Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu

2885

2890

2895

His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr

2900

2905

2910

Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Pro Pro Thr Thr Thr

2915

2920

2925

Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu Thr

2930

2935

2940

Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr His

2945

2950

2955

2960

His Asp Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr

2965

2970

2975

Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly Ala

2980

2985

2990

Gly Asn Val Ser Ala Ala Gly Leu Asp Pro Thr Glu His Pro Leu Leu

2995

3000

3005

Gly Ala Thr Leu Glu Leu Ala Thr Asp Gly Gly Ala Leu Leu Ala Gly

3010

3015

3020

Arg Leu Ser Leu Arg Ser His Pro Trp Leu Ala Asp His Ala Val Gly

3025

3030

3035

3040

Gly Thr Val Leu Leu Ser Gly Ala Thr Phe Leu Glu Leu Ala Leu His

3045

3050

3055

Ala Gly Thr Tyr Val Gly Cys Asp Arg Val Asp Glu Leu Thr Leu His

3060

3065

3070

Ala Pro Leu Val Val Pro Val Asp Gly Gly Val Ser Val Gln Val Gly

3075

3080

3085

Val Ala Ala Ala Asp Gly Glu Gly Arg Arg Leu Val Ser Val Tyr Ala

3090

3095

3100

Arg Gly Gly Ser Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Val Trp

3105

3110

3115

3120

Thr Cys His Ala Ser Gly Val Leu Val Glu Ala Ala Ala Gly Gly Val

3125

3130

3135

Val Val Asp Gly Leu Ala Gly Val Trp Pro Pro Arg Gly Ala Val Ala

3140

3145

3150

Val Asp Val Asp Gly Val Arg Asp Arg Leu Ala Gly Ala Gly Cys Val

3155

3160

3165

Leu Gly Pro Val Phe Ser Gly Leu Arg Ala Val Trp Arg Asp Gly Gly

3170

3175

3180

Asp Leu Leu Ala Glu Val Cys Leu Pro Glu Glu Ala Trp Gly Asp Ala

3185

3190

3195

3200

Ala Gly Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Gly Val Val Gln Pro

3205

3210

3215

Leu Ser Val Leu Leu Pro Gly Gly Thr Gly Phe Gly Glu Gly Ala Gly

3220

3225

3230

Phe Gly Glu Gly Val Arg Val Pro Ala Val Trp Gly Gly Val Ser Leu

3235

3240

3245

His Arg Ala Gly Val Thr Gly Val Arg Val Arg Val Ser Ala Val Gly

3250

3255

3260

Arg Gly Gly Gly Arg Glu Ala Val Ser Val Val Val Gly Asp Glu Ala

3265

3270

3275

3280

Gly Val Pro Val Ala Ser Val Asp Arg Leu Glu Leu Arg Pro Val Asp

3285

3290

3295

Met Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Val Ser Ala Gly Arg Arg Gly Ser

3300

3305

3310

Leu Tyr Ala Val Gln Trp Ala Glu Val Gly Pro Val Pro Val Cys Gly

3315

3320

3325

Gln Ala Trp Ala Trp His Glu Asp Val Gly Glu Ser Gly Gly Gly Pro

3330

3335

3340

Val Pro Gly Val Val Val Leu Arg Cys Pro Asp Ala Gly Ala Gly Gly

3345

3350

3355

3360

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly Glu Val Val Gly Gly

3365

3370

3375

Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu Glu Arg Phe Ala Gly

3380

3385

3390

Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val Val Ala Gly Pro Glu

3395

3400

3405

Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala Ser Val Trp Gly Leu Val Arg

3410

3415

3420

Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu Asp Leu Asp

3425

3430

3435

3440

Thr Asp Thr Gly Thr Asp Leu Asp Thr Gly Ala Gly Ala Gly Trp Gly
3445 3450 3455

Val Asp Gly Gly Arg Val Ala Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln
3460 3465 3470

Leu Ala Val Arg Gly Glu Arg Leu Leu Ala Ala Arg Leu Lys Arg Leu
3475 3480 3485

Glu Ser Ser Gly Asp Val Pro Ala Gln Arg Ser Gly Asp Thr Arg Ala
3490 3495 3500

Arg Arg Ser Asp Val Pro Ala Gln Arg Ser Gly Gly Val Pro Ala Arg
3505 3510 3515 3520

Arg Ser Val Asp Val Ser Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly
3525 3530 3535

Gly Ser Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala Ala Val
3540 3545 3550

Ala Arg His Leu Ala Gly Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu Leu Val
3555 3560 3565

~~Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu~~
3570 3575 3580

Leu Ala Ala Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp Val Gly
3585 3590 3595 3600

Glu Arg Arg Glu Val Val Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys

3605

3610

3615

Pro Leu Thr Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr

3620

3625

3630

Ile Ala Ser Leu Thr Pro Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys

3635

3640

3645

Val Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu

3650

3655

3660

Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala

3665

3670

3675

3680

Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala

3685

3690

3695

Tyr Arg Arg Arg Ala Ala Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly

3700

3705

3710

Leu Trp Glu Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly Thr Asp

3715

3720

3725

His Arg Arg Ile Ile Arg Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr Pro Asp

3730

3735

3740

Ala Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu

3745 3750 3755 3760

Leu Pro Ala Asp Leu Arg Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln

3765 3770 3775

Asp Leu Leu Pro Ala Thr Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr

3780 3785 3790

Gly Gly Ala Asp Asn Gly Ala Gln Leu His Ala Arg Leu Ala Gly Gln

3795 3800 3805

Thr His Glu Gln Gln His Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg Ser His

3810 3815 3820

Ile Ala Thr Val Leu Gly His Thr Thr Pro Asp Thr Ile Pro Pro Asp

3825 3830 3835 3840

Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu

3845 3850 3855

Arg Asn Arg Leu Ser Arg Thr Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu

3860 3865 3870

Ala Phe Asp His Pro Asn Pro Thr Thr Leu Thr His His Leu His Thr

3875 3880 3885

Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asp Asn Ala Val Ala Pro Val Leu Ala Glu

3890 3895 3900

Leu Asp Lys Leu Glu Ser Ala Leu Ser Ala Leu Asp Lys Thr Asp Ser
3905 3910 3915 3920

Ala Ser Glu Arg Val Thr Leu Arg Leu Lys Ser Leu Met Leu Arg Trp
3925 3930 3935

Asn Ala Pro Gln His Pro Thr Ala Glu Ser Ala Asp Asp Asp Glu Lys
3940 3945 3950

Phe Thr Ser Ala Thr Glu Ala Glu Ile Phe Lys Phe Ile Asp Asn Asp
3955 3960 3965

Leu Gly Leu Ser
3970

<210> 4

<211> 6239

<212> PRT

<213> *Streptomyces avermitilis*

<400> 4

Met Gln Leu Ala Asn Glu Ala Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Lys Arg Val
1 5 10 15

Thr Ala Asp Leu Asp Arg Thr Arg Arg Arg Leu Tyr Glu Val Val Glu
20 25 30

Arg Glu Gln Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro

35

40

45

Gly Gly Ala Thr Ser Pro Thr Arg Leu Trp His Leu Val Lys Ser Gln

50

55

60

Thr Asp Ala Ile Gly Glu Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asn Leu Glu

65

70

75

80

Gln Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Arg

85

90

95

Ser Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly Asp Phe Asp Ala Ala Phe Phe

100

105

110

Glu Leu Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu

115

120

125

Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu Thr Phe Glu Gln Gly Gly Ile Asp Pro

130

135

140

Arg Ser Met Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Val Gly Ile Asn Pro

145

150

155

160

Glu Asp Tyr Thr Thr Gly Tyr Thr His Gln Pro Ser Asn Ala Val Glu

165

170

175

Gly Tyr Leu Leu Thr Gly Ser Ala Ala Ser Ile Ala Ser Gly Arg Ile

180

185

190

Ser Tyr Asn Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Ile Thr Ile Asp Thr Ala
195 200 205

Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ala Leu Arg
210 215 220

Ser Gly Glu Cys Thr Met Ala Leu Ala Gly Gly Ala Ser Val Met Ala
225 230 235 240

Thr Pro Phe Val Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala
245 250 255

Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp
260 265 270

Ser Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg
275 280 285

Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn
290 295 300

Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Arg Ser Gln
305 310 315 320

~~Val Lys Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala His Leu Ser Pro Ala~~
325 330 335

Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp
340 345 350

Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Val Glu Ala Tyr Gly Gln Asp Arg Pro

355

360

365

Asn Gly Arg Pro Leu Trp Leu Gly Thr Leu Lys Ser Asn Ile Gly His

370

375

380

Ser Met Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala

385

390

395

400

Leu Arg Asn Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro Ser

405

410

415

Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Glu Thr

420

425

430

Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser

435

440

445

Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala

450

455

460

Pro Ala His Asn Ile Pro Ser Asp Thr Pro Ala Asp Asp Val Pro Gly

465

470

475

480

Glu Ser Ala Ala Asp Glu Asp Ala Gly Ser Gly Asp Glu Ala Ala Ala

485

490

495

Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu Val Ser Ala Lys Ser Gln Pro

500

505

510

Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu His Ala His Leu Thr Asp His

515

520

525

Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly Tyr Thr Leu Ala His Ala Arg

530

535

540

Ala Val Phe Asp His Arg Ala Thr Leu Ile Ala Ala Asp Arg Asp Thr

545

550

555

560

Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro His Pro Ala

565

570

575

Val Ile His Ser Ser Ala Pro Gly Gly Thr Gly Thr Gly Glu Ala Ala

580

585

590

Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly Gln Gly Thr Gln Arg Pro Gly

595

600

605

Met Ala His Gly Leu Tyr His Thr His Pro Val Phe Ala Ala Ala Leu

610

615

620

Asn Asp Ile Cys Thr His Leu Asp Pro His Leu Asp His Pro Leu Leu

625

630

635

640

Pro Leu Leu Thr Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp Thr Thr Thr Leu Glu

645

650

655

Glu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Arg Tyr Ala Gln Pro Ala Leu

660 665 670

Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu Thr Asp Gly Tyr His

675 680 685

Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Thr Ala

690 695 700

Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala Thr Thr Leu Ile

705 710 715 720

Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro Pro Gly Thr Met Thr

725 730 735

Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His His Leu Thr Ala His

740 745 750

Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro Thr Ser Leu Val

755 760 765

Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile Thr Thr Leu Cys Gln

770 775 780

~~Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr Asn His Ala Phe His~~

~~785 790 795 800~~

Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu His Gln His Thr Gln

805 810 815

Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu Ile Thr Ala Asn Thr
820 825 830

Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr Gln Gln Ala Arg
835 840 845

Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu His Gln His Gly
850 855 860

Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Leu Thr Thr Leu
865 870 875 880

Thr His Asp Asn Leu Pro Asn Thr Pro Thr Thr Thr Leu Thr Leu Thr
885 890 895

His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu Thr Asn Leu Ala Lys
900 905 910

Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr His His His Asn Gln
915 920 925

Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His
930 935 940

His His Tyr Trp Leu Gln Pro Pro Gly Lys Pro Ser Asp Pro Ser Pro
945 950 955 960

Ser Glu Gly Arg Glu Gln Ala Thr Thr Pro Ser Thr Pro Leu Arg Asp

965	970	975
Val Leu Val Gly Lys Ser Pro Gln Glu Arg Asp Glu Glu Leu Leu Arg		
980	985	990
Leu Val Arg Thr His Ala Ala Ala Val Leu Gly His Ala Thr Pro Glu		
995	1000	1005
Val Ile Val Pro Asn Lys Ala Phe Lys Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu		
1010	1015	1020
Ala Ala Ile Gln Leu Arg Asn Arg Leu Leu Ala Asp Val Asp Leu Pro		
1025	1030	1035
Leu Pro Ala Thr Leu Ile Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Met Ala Leu Cys		
1045	1050	1055
Gln Phe Leu Arg Ala Ala Ile Val Gly Ala Asp Thr Gly Thr Thr Thr		
1060	1065	1070
Arg Leu Pro Leu Thr Ala Val Pro Ala Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val		
1075	1080	1085
Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Asp Val Arg Thr Val Asp Asp Leu		
1090	1095	1100
Trp Gln Val Val Ser Gly Gly His Asp Ala Ile Gly Gly Phe Pro Thr		
1105	1110	1115
1120		

Asn Arg Gly Trp Asp Leu Asp Thr Leu Tyr Asn Pro Asp Pro Asp His
1125 1130 1135

His Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ser Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly
1140 1145 1150

Asn Phe Asp Pro Asp Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala
1155 1160 1165

Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Ser Ile
1170 1175 1180

Glu His Ala Cys Ile Asn Pro Asp Ser Leu Arg Gly Thr Pro Thr Gly
1185 1190 1195 1200

Val Phe Ala Gly Leu Thr Tyr His Asp Tyr Ala Ala Arg Phe Pro Thr
1205 1210 1215

Ala Pro Ala Gly Phe Glu Gly Tyr Leu Gly His Gly Ser Ala Gly Ser
1220 1225 1230

Ile Ala Ser Gly Arg Val Ala Tyr Ala Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala
1235 1240 1245

Leu Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu
1250 1255 1260

Ala Cys Gln Ala Leu Arg Ser Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Ala Gly
1265 1270 1275 1280

Gly Val Thr Val Met Ser Thr Pro Ala Gly Phe Val Glu Phe Ser Arg
1285 1290 1295

Gln Arg Gly Leu Ala Val Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala
1300 1305 1310

Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu
1315 1320 1325

Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Leu Gly His Arg Ile Leu Ala Val Val
1330 1335 1340

Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala
1345 1350 1355 1360

Pro Asn Gly Pro Ser Gln Glu Arg Val Ile Arg Leu Ala Leu Ala Asn
1365 1370 1375

Ala Asp Leu Thr Pro Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr
1380 1385 1390

Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr
1395 1400 1405

Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Gly Asn Glu Pro Leu Trp Leu Gly Ser Met
1410 1415 1420

Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val

1425 1430 1435 1440

Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu

1445 1450 1455

His Val Asp Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val

1460 1465 1470

Gln Leu Leu Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Leu

1475 1480 1485

Arg Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His

1490 1495 1500

Val Ile Leu Glu Glu Ala Pro Ala His Asn Ile Pro Ser Asp Thr Pro

1505 1510 1515 1520

Ala Asp Asp Ala Pro Gly Glu Ala Ala Ala Asp Asp Val Pro Gly Glu

1525 1530 1535

Ala Ala Gly Asp Asp Ala Gly Thr Gly Gly Glu Ala Thr Gly Pro Ala

1540 1545 1550

Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu Val Ser Ala Lys Ser Gln

1555 1560 1565

Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu His Ala His Leu Thr Asp

1570 1575 1580

His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly Tyr Thr Leu Ala His Ala
1585 1590 1595 1600

Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala Thr Leu Ile Ala Ala Asp Arg Asp
1605 1610 1615

Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro His Pro
1620 1625 1630

Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro Gly Gly Thr Gly Thr Gly Glu Ala
1635 1640 1645

Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly Gln Gly Thr Gln Arg Pro
1650 1655 1660

Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His Thr His Pro Val Phe Ala Ala Ala
1665 1670 1675 1680

Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu Asp Pro His Leu Asp His Pro Leu
1685 1690 1695

Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp Thr Thr Thr Leu
1700 1705 1710

Glu Glu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Pro Tyr Ala Gln Pro Ala
1715 1720 1725

Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu Thr Asp Gly Tyr
1730 1735 1740

His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Thr
1745 1750 1755 1760

Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala Thr Thr Leu
1765 1770 1775

Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro Pro Gly Thr Met
1780 1785 1790

Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His His Leu Thr Ala
1795 1800 1805

His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro Thr Ser Leu
1810 1815 1820

Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile Thr Thr Leu Cys
1825 1830 1835 1840

Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr Lys Asn Ala Phe
1845 1850 1855

His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu His Gln His Thr
1860 1865 1870

Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu Ile Thr Ala Asn
1875 1880 1885

Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr Gln Gln Ala

1890	1895	1900	
Arg Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu His Gln His			
1905	1910	1915	1920
Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Leu Thr Thr			
	1925	1930	1935
Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Thr Pro Thr Thr Thr Leu Thr Leu			
	1940	1945	1950
Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu Thr Asn Leu Ala			
	1955	1960	1965
Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr His His His Asn			
	1970	1975	1980
Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln			
	1985	1990	1995 2000
His Gln His Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly Ala Gly Ser Gly			
	2005	2010	2015
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Ala Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala Glu			
	2020	2025	2030
Val Glu Ser Arg Phe Trp Asp Ala Val Ala Arg Gln Asp Leu Glu Thr			
	2035	2040	2045

Val Ala Thr Thr Leu Ala Val Pro Pro Ser Ala Gly Leu Asp Thr Val
2050 2055 2060

Val Pro Ala Leu Ser Ala Trp His Arg His Gln His Asp Gln Ala Arg
2065 2070 2075 2080

Ile Asn Thr Trp Thr Tyr Gln Glu Thr Trp Lys Pro Leu Thr Leu Pro
2085 2090 2095

Thr Thr His Gln Pro His Gln Thr Trp Leu Ile Ala Ile Pro Glu Thr
2100 2105 2110

Gln Thr His His Pro His Ile Thr Asn Ile Leu Thr Asn Leu His His
2115 2120 2125

His Gly Ile Thr Pro Ile Pro Leu Thr Leu Asn His Thr His Thr Asn
2130 2135 2140

Pro Gln His Leu His His Thr Arg Gln Gln Ala Gln Asn His Thr Thr
2145 2150 2155 2160

Gly Pro Ile Thr Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Thr Pro
2165 2170 2175

His Pro His His Pro His Thr Pro Thr Gly Thr Leu Leu Asn Leu Thr
2180 2185 2190

Leu Thr Gln Thr His Thr Gln Thr His Pro Pro Thr Pro Leu Trp Tyr
2195 2200 2205

Ala Thr Thr Asn Ala Thr Thr Thr His Pro Asn Asp Pro Leu Thr His
2210 2215 2220

Pro Thr Gln Ala Gln Thr Trp Gly Leu Ala Arg Thr Thr Leu Leu Glu
2225 2230 2235 2240

His Pro Thr His Thr Ala Gly Ile Ile Asp Leu Pro Thr Thr Pro Thr
2245 2250 2255

Pro His Thr Leu His His Leu Thr Gln Thr Leu Thr Gln Pro His His
2260 2265 2270

Gln Thr Gln Leu Ala Ile Arg Thr Thr Gly Thr His Thr Arg Arg Leu
2275 2280 2285

Thr Pro Thr Thr Leu Thr Pro Thr His Gln Pro Pro Thr Pro Thr Pro
2290 2295 2300

His Gly Thr Thr Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ala Thr His
2305 2310 2315 2320

Leu Thr His His Leu Thr Thr His Gln Pro Thr Gln His Leu Leu Leu
2325 2330 2335

Thr Ser Arg Thr Gly Pro His Thr Pro His Ala Gln His Leu Thr Thr
2340 2345 2350

Gln Leu Gln Gln Lys Gly Ile His Leu Thr Ile Thr Thr Cys Asp Thr

2355

2360

2365

Ser Asn Pro Asp Gln Leu Gln Gln Leu Leu Asn Thr Ile Pro Pro Gln

2370

2375

2380

His Pro Leu Thr Thr Val Ile His Thr Ala Gly Ile Leu Asp Asp Ala

2385

2390

2395

2400

Thr Leu Thr Asn Leu Thr Pro Thr Gln Leu Asn Asn Val Leu Arg Ala

2405

2410

2415

Lys Ala His Ser Ala His Leu Leu His Gln Leu Thr Gln His Thr Pro

2420

2425

2430

Leu Asn Ala Phe Val Leu Tyr Ser Ser Ala Ala Ala Thr Phe Gly Ala

2435

2440

2445

Pro Gly Gln Ala Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Tyr Leu Asp Ala Leu

2450

2455

2460

Ala His His Arg His Thr His His Leu Pro Ala Thr Ser Ile Ala Trp

2465

2470

2475

2480

Gly Thr Trp Gln Gly Asn Gly Leu Ala Thr Gly Gln Val Ser Glu His

2485

2490

2495

Leu Arg Arg Arg Gly Met Phe Ala Met Pro Pro Glu Leu Ala Val Thr

2500

2505

2510

Ala Val Asp Gly Ala Ile Ala Ser Gly Arg Pro Ser Leu Leu Val Ala
2515 2520 2525

Asp Ile Asp Trp Lys Lys Leu Gly Pro Val Leu Ser Ser Lys Ser Ser
2530 2535 2540

Val Leu Leu Glu Asp Leu Pro Gln Ala Gln Gly Thr Glu Glu Ala Arg
2545 2550 2555 2560

Ser Thr Val Glu Gln Thr Glu Ser Thr Asn Leu Arg Gln Leu Leu Met
2565 2570 2575

Gly Arg Ser Arg Ser Glu Gln Glu Glu Glu Leu Leu Ser Leu Val Arg
2580 2585 2590

Ile His Ser Ala Ala Val Leu Gly Arg Asp Asp Ser Glu Ala Ile Pro
2595 2600 2605

Pro Gly Arg Leu Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Ala Ala Val
2610 2615 2620

Glu Leu Arg Asn His Leu Ala Ala Gln Thr Glu Leu Ala Leu Pro Thr
2625 2630 2635 2640

~~Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Ser Pro Thr Lys Leu Ala Gln Phe Leu~~
2645 2650 2655

Leu Ser Glu Ile Ala Glu Phe Gln Pro Asp Asn Ser Thr Pro Leu Pro
2660 2665 2670

Arg Pro Arg Ala Glu Leu Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala

2675

2680

2685

Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Thr Ser Ala Asp Asp Phe Trp Asp Leu

2690

2695

2700

Ile Ser Ser Glu Gln Asp Ala Ile Gly Gly Phe Pro Thr Asp Arg Gly

2705

2710

2715

2720

Trp Asp Leu Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp His Pro Gly Thr

2725

2730

2735

Cys Tyr Thr Arg Asn Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly His Phe Asp

2740

2745

2750

Ala Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro

2755

2760

2765

Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Thr Ile Glu His Ala

2770

2775

2780

Gly Ile Asn Pro His Thr Leu His Gly Thr Pro Thr Gly Val Phe Thr

2785

2790

2795

2800

Gly Thr Asn Gly Gln Asp His Ala Ala His Ile Arg Gln Ala Pro Ser

2805

2810

2815

Gly Thr Glu Gly Phe Val Leu Thr Gly Ala Ala Thr Ser Ile Ala Ser

2820

2825

2830

Gly Arg Ile Ser Tyr Ile Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Leu

2835

2840

2845

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln

2850

2855

2860

Ser Leu Arg Ser Gly Glu Cys Thr Met Ala Leu Ala Gly Gly Ala Thr

2865

2870

2875

2880

Val Met Thr Thr Pro Ile Thr Phe Thr Glu Phe Ala Arg Gln Arg Gly

2885

2890

2895

Leu Ala Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala Ala Asp Gly

2900

2905

2910

Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser

2915

2920

2925

Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser

2930

2935

2940

Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly

2945

2950

2955

2960

Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Asp Leu

2965

2970

2975

Thr Pro Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr

2980

2985

2990

Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Ile Leu Ala Thr Tyr Gly Gln

2995

3000

3005

Asp Arg Pro Gly Asn Gly Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn

3010

3015

3020

Val Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met

3025

3030

3035

3040

Val Met Ala Leu Arg His Arg Thr Leu Pro Pro Thr Leu His Ala Asp

3045

3050

3055

Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Gln Leu Leu

3060

3065

3070

Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Pro Arg Arg Ala

3075

3080

3085

Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu

3090

3095

3100

~~Glu Glu Ala Pro Ala Asp Asp Val Pro Gly Gly Pro Pro Ala Asp Glu~~

3105

3110

3115

3120

Asp Ala Gly Ser Gly Glu Glu Ala Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp

3125

3130

3135

Pro Trp Leu Val Ser Ala Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala
3140 3145 3150

Gln Ala Leu His Ala His Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala
3155 3160 3165

Asp Val Gly Tyr Thr Leu Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg
3170 3175 3180

Ala Thr Leu Ile Ala Ala Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln
3185 3190 3195 3200

Ala Leu-Ala Ala Gly Glu Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala
3205 3210 3215

Pro Gly Gly Thr Gly Thr Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile
3220 3225 3230

Cys Ser Gly Gln Gly Thr Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr
3235 3240 3245

His Thr His Pro Val Phe Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His
3250 3255 3260

Leu Asp Pro His Leu Asp His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asn
3265 3270 3275 3280

Asp Asn Asp Asn Asp Asn Glu Asp Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr

3285

3290

3295

Pro Tyr Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg

3300

3305

3310

Leu Leu Thr Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His

3315

3320

3325

Ser Leu Gly Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu

3330

3335

3340

Thr Asp Ala Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr

3345

3350

3355

3360

Met Pro Pro Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile

3365

3370

3375

Thr His His Leu Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile

3380

3385

3390

Asn Thr Pro Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln

3395

3400

3405

His Ile Thr Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu

3410

3415

3420

Pro Thr Asn His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn

3425

3430

3435

3440

Gln Leu His Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr
3445 3450 3455

Pro Leu Ile Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His
3460 3465 3470

Tyr Trp Thr Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Tyr Ala Thr Thr Thr
3475 3480 3485

Gln Thr Leu His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro
3490 3495 3500

Asp Asn Thr Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Thr Pro
3505 3510 3515 3520

Thr Thr Thr Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His
3525 3530 3535

Leu Leu Thr Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Trp His Pro His His
3540 3545 3550

Tyr Thr His His His Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu
3555 3560 3565

Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu Glu Leu Pro Ser
3570 3575 3580

Ala Gln Thr Ser Pro Gly Gln Arg Arg Ser Arg Arg Ser Ala Pro Asp
3585 3590 3595 3600

Thr Ala Glu Ser Glu Phe Trp Asp Ala Val Asn Glu Glu Asp Leu Gln

3605

3610

3615

Ser Leu Ala Glu Thr Leu Asp Ile Asp Ala Ser Ala Leu Asp Thr Val

3620

3625

3630

Val Pro Ala Leu Ser Ala Trp His Arg His Gln His Asp Gln Ala Arg

3635

3640

3645

Ile Asn Thr Trp Thr Tyr Gln Glu Thr Trp Lys Pro Leu Thr Leu Pro

3650

3655

3660

Thr Thr His Gln Pro His Gln Thr Trp Leu Ile Ala Ile Pro Glu Thr

3665

3670

3675

3680

Gln Thr His His Pro His Ile Thr Asn Ile Leu Thr Asn Leu His His

3685

3690

3695

His Gly Ile Thr Pro Ile Pro Leu Thr Val Asn His Thr His Thr Asn

3700

3705

3710

Pro Gln His Leu His His Thr Leu His His Thr Arg Gln Gln Ala Gln

3715

3720

3725

Asn His Thr Thr Gly Pro Ile Thr Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu

3730

3735

3740

Asp Glu Thr Pro His Pro His His Pro His Thr Pro Thr Gly Thr Leu

3745 3750 3755 3760

Leu Asn Leu Thr Leu Pro Gln Thr His Thr Gln Thr His Pro Pro Thr

3765 3770 3775

Pro Leu Trp Tyr Ala Thr Thr Asn Ala Thr Thr Thr His Pro Asn Asp

3780 3785 3790

Pro Leu Thr His Pro Thr Gln Ala Gln Thr Trp Gly Leu Ala Arg Thr

3795 3800 3805

Thr Leu Leu Glu His Pro Thr His Thr Ala Gly Ile Ile Asp Leu Pro

3810 3815 3820

Thr Thr Pro Thr Pro His Thr Leu His His Leu Thr Gln Thr Leu Thr

3825 3830 3835 3840

Gln Pro His His Gln Thr Gln Leu Ala Ile Arg Thr Thr Gly Thr His

3845 3850 3855

Thr Arg Arg Leu Thr Pro Thr Thr Leu Thr Pro Thr His Gln Pro Pro

3860 3865 3870

Thr Pro Thr Pro His Gly Thr Thr Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Ala

3875 3880 3885

Leu Ala Thr His Leu Thr His His Leu Thr Thr His Gln Pro Thr Gln

3890 3895 3900

His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Thr Gly Pro His Thr Pro His Ala Gln
3905 3910 3915 3920

His Leu Thr Thr Gln Leu Gln Gln Lys Gly Ile His Leu Thr Ile Thr
3925 3930 3935

Thr Cys Asp Thr Ser Asn Pro Asp Gln Leu Gln Gln Leu Leu Asn Thr
3940 3945 3950

Ile Pro Pro Gln His Pro Leu Thr Thr Val Ile His Thr Ala Gly Val
3955 3960 3965

Asn Leu Phe Ala Pro Val Ser Glu Thr Asp Ala Glu Ser Phe Ser Ser
3970 3975 3980

Val Thr Ala Ala Lys Ala Thr Gly Ala Ala Ile Leu His Glu Leu Leu
3985 3990 3995 4000

Leu Asp His Glu Thr Leu Glu His Phe Ile Leu Phe Ser Ser Gly Ala
4005 4010 4015

Gly Ala Trp Gly Ser Gly Asn Gln Cys Ala Tyr Ser Ala Ala Asn Ala
4020 4025 4030

~~Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Thr His Arg Gln Thr His Gly Leu Pro Gly~~
4035 4040 4045

Ala Ser Ile Ala Trp Gly Pro Trp Ala Gly Lys Gly Met Ser Ala Gly
4050 4055 4060

Asp Ala Ala His Gly Tyr Leu Glu Lys Arg Gly Ile Leu Pro Met Glu
4065 4070 4075 4080

Pro Arg Met Ala Leu Ala Ala Phe His Arg Ala Arg Ala Gln Arg Pro
4085 4090 4095

Asn Ser Asn Leu Ile Ile Ala Asp Ile Asp Trp Glu Arg Phe Val Pro
4100 4105 4110

Ala Phe Thr Ala Arg Arg His Ser Pro Leu Ile Glu Asp Ile Pro Glu
4115 4120 4125

Val Arg Gln Ala Ala Gln Glu Leu Glu Ala Ala Ala Ser Thr Ala Lys
4130 4135 4140

Thr Thr Thr Ala Gln Pro Ile Ala Thr Ser Leu Arg Glu Arg Leu Ala
4145 4150 4155 4160

Arg Leu Thr Ser Ser Lys Gln Asn Gln Val Leu Leu Gly Leu Ile Arg
4165 4170 4175

Thr Gly Ile Cys Thr Val Leu Gly Leu Arg Asn Pro Glu Gly Ile Glu
4180 4185 4190

Asp Gln Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ser Ala
4195 4200 4205

Gln Phe Ser Lys Glu Leu Ala Lys Glu Thr Gly Leu Pro Leu Pro Pro

4210	4215	4220	
Ser Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Gln Glu Cys Ala Ala His Leu			
4225	4230	4235	4240
Arg Thr Gln Leu Val Asp Leu Asp Asp Glu Glu Asp Ala Ala Leu Ser			
	4245	4250	4255
Asn Ala Leu Pro Gln Val Ala His Arg Arg Thr Val Glu Asp Glu Pro			
	4260	4265	4270
Ile Ala Ile Ile Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Arg Ser			
	4275	4280	4285
Ala Asp Asp Leu Trp Glu Leu Leu Ala Ser Gly Lys Asp Ala Ile Gly			
	4290	4295	4300
Val Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp Leu Asp Thr Leu Tyr Asp Pro			
4305	4310	4315	4320
Asp Pro Asp His Pro Gly Thr Cys Tyr Thr Arg Asn Gly Gly Phe Leu			
	4325	4330	4335
Tyr Gly Ala Gly His Phe Asp Ala Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg			
	4340	4345	4350
Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala			
	4355	4360	4365

Trp Glu Thr Ile Glu His Ala Gly Ile Asn Pro His Thr Leu His Gly

4370 4375 4380

Thr Pro Thr Gly Val Phe Ala Gly Ile Asn Ala Gln Asp His Ala Ala

4385 4390 4395 4400

His Ile Arg Gln Ser Arg Asp Val Glu Thr Ile Glu Gly Tyr Ala Leu

4405 4410 4415

Thr Gly Ser Ser Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ala Tyr Thr Leu

4420 4425 4430

Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Ser Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser

4435 4440 4445

Leu Val Ala Leu His Trp Ala Ala Gln Ala Leu Arg Ala Gly Glu Cys

4450 4455 4460

Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Ser Pro Gly Thr

4465 4470 4475 4480

Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys

4485 4490 4495

~~Lys Ala Tyr Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly Val~~

~~4500 4505 4510~~

Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His

4515 4520 4525

Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala
4530 4535 4540

Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile
4545 4550 4555 4560

Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Thr Pro Ala Asp Val Asp Ala
4565 4570 4575

Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala
4580 4585 4590

Gln Ala Leu Leu Ala Ala Tyr Gly Gln His Arg Pro His His Arg Pro
4595 4600 4605

Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala
4610 4615 4620

Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly
4625 4630 4635 4640

Leu Leu Pro Gln Thr Leu His Val Asp Glu Pro Thr Pro Gln Val Asp
4645 4650 4655

Trp Ser Thr Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Gln Pro Val Pro Trp Pro
4660 4665 4670

Ala Asp Pro Ala Gly Arg Pro Arg His Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly

4675

4680

4685

Val Ser Gly Thr Asn Ala His Ile Ile Leu Glu Glu Ala Pro Thr Pro

4690

4695

4700

Gln Asp Ser Asp Thr Asp Asp Glu Pro Pro Ala Asn Ala Pro Ala Leu

4705

4710

4715

4720

Pro His Pro Leu Pro Leu Pro Val Pro Val Ser Ala Arg Ser Glu Ala

4725

4730

4735

Gly Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu Arg Gln Tyr Val Ala Ala Arg

4740

4745

4750

Pro Asp Met Ser Pro Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Arg Gly Arg

4755

4760

4765

Ala Val Leu Glu His Arg Ala Val Ile Leu Ala Ala Asp Arg Glu Glu

4770

4775

4780

Leu Ala Gln Ala Leu Thr Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro His Pro His

4785

4790

4795

4800

Ile Thr Thr Gly His Thr Arg Gly Gly Asp Arg Gly Gly Val Val Phe

4805

4810

4815

Val Phe Pro Gly Gln Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met Gly Leu Thr Leu

4820

4825

4830

Leu Thr Ser Ser Pro Val Phe Ala Glu His Ile Asp Ala Cys Glu Lys
4835 4840 4845

Ala Leu Thr Pro Trp Val Pro Trp Ser Leu Thr Asp Ile Leu His Arg
4850 4855 4860

Asp Pro Asp Asp Pro Ala Trp Gln Gln Ala Asp Val Val Gln Pro Val
4865 4870 4875 4880

Leu Phe Ser Ile Met Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly
4885 4890 4895

Ile Glu Pro Asp Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala
4900 4905 4910

Ala His Ile Cys Gly Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala Ala Lys Thr Val
4915 4920 4925

Ala Leu Arg Ser Arg Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly Arg Gly Ala Met
4930 4935 4940

Ala Ser Leu Pro Leu Pro Ala Gln Asp Val Gln Gln Leu Ile Ser Glu
4945 4950 4955 4960

Arg Trp Glu Gly Gln Leu Trp Val Ala Ala Leu Asn Gly Pro His Ser
4965 4970 4975

Thr Thr Val Ser Gly Asp Thr Lys Ala Val Asp Glu Val Leu Ala His
4980 4985 4990

Cys Thr Asp Thr Gly Leu Arg Ala Lys Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala

4995

5000

5005

Ser His Cys Pro His Val Gln Pro Leu His Asp Glu Leu Leu His Leu

5010

5015

5020

Leu Gly Asp Ile Thr Pro Gln Pro Ser Thr Val Pro Phe Phe Ser Thr

5025

5030

5035

5040

Val Glu Gly Thr Trp Leu Asp Thr Thr Thr Leu Asp Ala Ala Tyr Trp

5045

5050

5055

Tyr Arg Asn Leu His Gln Pro Val Arg Phe Ser His Ala Ile Gln Thr

5060

5065

5070

Leu Thr Asp Asp Gly His Arg Ala Phe Ile Glu Ile Ser Pro His Pro

5075

5080

5085

Thr Leu Val Pro Ala Ile Glu Asp Thr Thr Glu Asn Thr Thr Glu Asn

5090

5095

5100

Ile Thr Ala Thr Gly Ser Leu Arg Arg Gly Asp Asn Asp Thr His Arg

5105

5110

5115

5120

Phe Leu Thr Ala Leu Ala His Thr His Thr Thr Gly Ile Gly Thr Pro

5125

5130

5135

Thr Thr Trp His His His Tyr Thr Gln Thr His Pro His Pro Asn Pro

5140

5145

5150

His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln His Gln His Tyr

5155

5160

5165

Trp Leu Gln Pro Pro Thr Thr Thr Thr Asp Leu Thr Thr Thr Gly Leu

5170

5175

5180

Thr Pro Thr His His Pro Leu Leu Thr Ala Thr Leu Thr Leu Ala Asp

5185

5190

5195

5200

Asn Asn Thr Gln Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu Arg Thr His Pro

5205

5210

5215

Trp Leu Thr Asp His Thr Val Ala Gly Met Val Leu Leu Pro Gly Thr

5220

5225

5230

Ala Leu Leu Glu Leu Ala Leu Gln Ala Gly Glu Arg Val Asp Cys Pro

5235

5240

5245

Arg Val Glu Glu Leu Thr Leu His Ala Pro Leu Val Ile Pro His Thr

5250

5255

5260

Glu Asp Val Thr Leu Gln Val Thr Val Arg Ala Ala Asp Glu Ser Gly

5265

5270

5275

5280

His Arg Ala Leu Ala Ile His Ser Tyr Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ala

5285

5290

5295

Asp Arg Glu Trp Thr Arg His Ala Thr Gly Leu Leu Thr His His Ala
5300 5305 5310

Asp Thr Asp His Arg Ala Asp Thr His Thr Asp Ala Cys Leu Gly Gly
5315 5320 5325

Ser Trp Pro Pro Pro Gly Ala Gln Pro Ile Glu Leu Gly Asp Val Tyr
5330 5335 5340

Gly Arg Met Ala Ala Asp Ser Asp Ile Ala Tyr Gly Pro Val Phe Gln
5345 5350 5355 5360

Gly Leu His Ala Ala Trp Arg Phe Gly Asp Asp Val Leu Ala Glu Val
5365 5370 5375

Arg Leu Pro Glu Glu Ala Leu Arg Asp Ala Pro Ala Ala Ala Phe Gly
5380 5385 5390

Val His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Thr Ala Leu Thr
5395 5400 5405

Pro Gln Asn Gly Asp Gly Ser Thr Glu Asn Val Ala Gln Glu Ser Met
5410 5415 5420

Pro Asp Arg Ala Ala His Gln Ala Arg Leu Pro Phe Ser Trp Ser Gly
5425 5430 5435 5440

Val Ser Leu His Thr Ala Gly Ser Ser Val Leu Arg Val Arg Leu Ser
5445 5450 5455

Arg Ser Pro Gln His Gly Asn Ala Val Ala Leu Thr Ala Ala Asp Glu

5460

5465

5470

Asp Gly Arg Pro Val Val Thr Ile Glu Ser Leu Ala Leu Arg Pro Val

5475

5480

5485

Ser Thr Glu Glu Leu Arg Ala Ala Ala Asp Arg Thr Pro Glu His Glu

5490

5495

5500

Ser Leu Phe Arg Leu Asp Trp Val Ser Val Pro Val Pro Ala Asn Ala

5505

5510

5515

5520

Pro Ser Pro Thr Ala Asp Arg Pro Trp Ala Val Ile Gly Ala Gly Leu

5525

5530

5535

Pro His Leu Pro Gly Leu Thr Glu His Glu His Val Thr Ala Tyr Asp

5540

5545

5550

Glu Pro Ala Asp Leu Leu Leu Ala Leu Asp Arg Gly Ala Pro Pro Pro

5555

5560

5565

Gly Val Leu Val Val Gly Gly Val Ala His Thr Glu Ala Arg Glu Tyr

5570

5575

5580

Ser Ala Glu Ala Pro Gly Glu Arg Gly Thr Glu Ala Cys Glu Ala Arg

5585

5590

5595

5600

Pro Asp Val Val His Val Gly Val Val His Thr Ala Ala Val His Ala

5605

5610

5615

Ala Ala Ala Gln Met Leu Ala Arg Leu Gln Ala Trp Leu Gly Asp Glu

5620

5625

5630

Arg Leu Ala Asp Ser Arg Leu Leu Val Leu Thr Cys Gly Ala Val Ala

5635

5640

5645

Arg Ala Ser Gly Asp Asp Ala Thr Asp Leu Pro Gly Ala Ala Val Trp

5650

5655

5660

Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ser Glu His Pro Asp Arg Ile Thr Leu

5665

5670

5675

5680

Leu Asp Phe Glu Arg Gly Thr Glu Ala Glu Pro Gly Gln Leu Ala Thr

5685

5690

5695

Ala Leu Asn Cys Gly Glu Arg Gln Leu Ala Val Arg Pro Gly Gly Leu

5700

5705

5710

Phe Thr Pro Arg Leu Val Arg Ala Pro Arg Val Ala Asp Ala Val Pro

5715

5720

5725

Ala Val Pro Ala Val Ala Val Pro Ser Ala Gly His Ala Ala Val Pro

5730

5735

5740

Ala Ala Gly Pro Phe Leu Pro Gly Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly

5745

5750

5755

5760

Thr Gly Val Leu Gly Arg Leu Val Ala Arg His Leu Val Glu Ala His
5765 5770 5775

Gly Val Arg His Leu Leu Leu Ala Gly Arg Arg Gly Pro Asp Ala Glu
5780 5785 5790

Gly Ala Pro Glu Leu Arg Ala Glu Leu Gly Gly Leu Gly Ala Thr Val
5795 5800 5805

Glu Val Val Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Gln Gln Leu Ala Asp Leu
5810 5815 5820

Leu Thr Arg Ile Pro Asp Asp Arg Pro Leu Thr Gly Val Val His Ser
5825 5830 5835 5840

Ala Gly Ile Leu Asp Asp Gly Val Ile Thr Ser Leu Ser Pro Glu Arg
5845 5850 5855

Leu Gly Ala Val Leu Arg Ala Lys Ala Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp
5860 5865 5870

Glu Leu Thr Arg Gly Ala Glu Leu Ser Ala Phe Val Met Phe Ser Ser
5875 5880 5885

Ala Ser Ala Val Val Gly Ser Pro Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala
5890 5895 5900

Asn Ala Val Leu Asp Phe Leu Ala His Arg Arg Arg Ala Glu Gly Leu
5905 5910 5915 5920

Pro Ala Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu Gly Thr Gly Met

5925

5930

5935

Thr Gly His Leu Asp Val Asp Asp His Ala Arg Ile Ser Arg Ala Gly

5940

5945

5950

Met Arg Pro Leu Pro Thr Ala Glu Ala Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala

5955

5960

5965

Leu Ala Asp Gly Glu Pro Phe Leu Met Pro Ala Arg Leu Asp Leu Thr

5970

5975

5980

Ala Val Arg Ser Gly Ala Ala Ser Ala Pro Val Pro Pro Leu Leu Gln

5985

5990

5995

6000

Gly Leu Leu Gln Leu Pro Arg Ser Arg Ser Ala Ala Ala Ala Pro Gly

6005

6010

6015

His Gly Ala Pro Ala Ala Asp Glu Ala Ala Ala Trp Arg Glu Arg Leu

6020

6025

6030

Ala Arg Gln Ser Ala Gly Glu Arg Arg Gln Ala Leu Leu Arg Leu Val

6035

6040

6045

Arg Ser His Val Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gly Ala Asp Gly Ile

6050

6055

6060

Asp Ala Ser Arg Ala Phe Arg Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala

6065 6070 6075 6080

Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Thr Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Arg

6085 6090 6095

Ala Thr Leu Ala Phe Asp Phe Pro Thr Pro Ala Ala Leu Ala Glu His

6100 6105 6110

Leu Gly Glu Arg Leu Leu Pro Asp Gln Glu Ala Thr Gly Glu Gln Ala

6115 6120 6125

Gly Asp Gln Leu Ser Gly Gly Ser Glu Glu Asp Val Arg Ser Leu Leu

6130 6135 6140

Thr Ser Ile Pro Ile Gly Arg Leu Arg Asp Ala Gly Leu Leu Gly Pro

6145 6150 6155 6160

Leu Leu Thr Leu Ala Asp Thr Gly Arg Gly Ala Ser Gly Ala Ala Ala

6165 6170 6175

Gly Pro Glu Asp Ala Pro Pro Ser Gly Gln Asp Thr Pro Ala Pro Val

6180 6185 6190

Ser Ile Asp Glu Met Asp Ile Asp Asp Leu Met Asp Leu Ala His Gly

6195 6200 6205

His Gly Thr Ala Pro Ala Arg Glu Pro Ala Asp Ala Glu Asp Ser Ser

6210 6215 6220

Ser Ser Arg Asn Arg Thr His His Thr His Glu Gly Glu Thr Ala
6225 6230 6235

<210> 5

<211> 4881

<212> PRT

<213> Streptomyces avermitilis

<400> 5

Met Ala Asn Glu Glu Lys Leu Arg Asp Tyr Leu Lys Arg Val Thr Ala
1 5 10 15

Asp Leu Leu Asn Val Arg Arg Arg Leu Gln Gln Ile Glu Ser Gly Glu
20 25 30

Gln Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly
35 40 45

Val Glu Ser Ala Glu Asp Phe Trp Glu Leu Ile Ala Ser Gly Arg Asp
50 55 60

Ala Val Gly Glu Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp Asp Val Glu Ala Phe
65 70 75 80

Tyr Asp Pro Glu Pro Gly Arg Ala Gly Ser Ser Tyr Thr Arg Arg Gly
85 90 95

Gly Phe Leu Glu Gly Ala Ala Glu Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile

100	105	110
Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Met Leu		
115	120	125
Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Ala Thr		
130	135	140
Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Leu Met Ser Gln Asp		
145	150	155
		160
Tyr Ala Thr Arg Leu Leu Ser Val Pro Asp Asp Leu Ala Gly Tyr Leu		
	165	170
		175
Gly Asn Gly Asn Ala Gly Ser Ile Leu Ser Gly Arg Val Ala Tyr Thr		
180	185	190
Phe Gly Phe Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser		
195	200	205
Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr Gly Glu		
210	215	220
Ser Ser Phe Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Thr Pro Gly		
225	230	235
		240
Met Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg		
245	250	255

Cys Lys Ala Tyr Ala Ser Ala Ala Asp Gly Thr Gly Met Ser Glu Gly
260 265 270

Val Gly Ile Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser Glu Ala Glu Arg Arg Gly
275 280 285

His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly
290 295 300

Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val
305 310 315 320

Ile Arg Gln Ala Leu Ala Cys Ala Gly Leu Ser Val Ala Asp Val Asp
325 330 335

Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu
340 345 350

Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Arg Ala Gly Asp Thr Pro
355 360 365

Val Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala
370 375 380

Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Ala Gly
385 390 395 400

Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro Ser Ser Gln Val Asp
405 410 415

Trp Ser Ser Gly Ser Val Arg Val Leu Ala Asp Glu Val Glu Trp Pro
420 425 430

Gly Val Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Val
435 440 445

Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala Ser Gly Gly Ala
450 455 460

Gly Gly Gly Ala Gly Arg Leu Gln Glu Leu Gly Pro Gly Val Val Ser
465 470 475 480

Gly Ser Gly Val Val Pro Trp Val Val Ser Ala Arg Ser Glu Leu Ala
485 490 495

Leu Arg Gly Gln Ala Arg Arg Leu Arg Gly Val Val Ala Val Gly Gly
500 505 510

Gly Ala Asp Gly Val Gly Val Ser Pro Ala Gly Val Gly Arg Ala Leu
515 520 525

Val Ser Glu Arg Ser Val Phe Glu His Arg Ala Val Val Val Ala Glu
530 535 540

Asp Arg Asp Glu Phe Leu His Ala Leu Asp Ala Leu Ala Gly Gly Arg
545 550 555 560

Pro Val Pro Gly Val Val Glu Gly Arg Thr Thr Ser Gly Glu Leu Ala

565

570

575

Val Leu Phe Ala Gly Gln Gly Thr Gln Arg Ala Gly Met Gly Arg Glu

580

585

590

Leu Tyr Glu Ala Tyr Pro Val Phe Ala Gln Ala Ile Asp Glu Ile Cys

595

600

605

Ala Glu Ala Asp Thr Ala Arg Thr Asp Pro Gly Ala Pro Gly Leu Arg

610

615

620

Asp Val Leu Phe Ala Pro Gln Asp Ser Pro Glu Gly Arg Leu Ile Glu

625

630

635

640

Asp Thr Gly Phe Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Glu Val Ala Leu

645

650

655

Phe Arg Leu Leu Glu Thr Trp Gly Leu Thr Pro Asp Tyr Val Leu Gly

660

665

670

His Ser Val Gly Glu Leu Ala Ala Ala His Val Ala Gly Met Leu Cys

675

680

685

Leu Ala Asp Ala Val Ala Leu Val Val Ala Arg Gly Arg Leu Met Gln

690

695

700

Gly Leu Pro Ser Gly Gly Ala Met Val Ala Ile Glu Ala Ser Glu Asp

705

710

715

720

Glu Ile Leu Pro Leu Pro Asp Glu Tyr Ala Ser Arg Val Ala His Ala
725 730 735

Ala Val Asn Gly Pro Arg Ser Ile Val Leu Ser Gly Asp Glu Asp Ala
740 745 750

Val Leu Asp Leu Ala Gln Gln Trp Ala Ala Arg Gly Arg Arg Thr Arg
755 760 765

Arg Leu Arg Thr Ser His Ala Phe His Ser Pro His Met Asp Ala Met
770 775 780

Leu Gly Asp Phe Arg Arg Ala Ala Glu Gln Val Thr Phe Ser Ala Pro
785 790 795 800

Arg Ile Pro Val Val Ser Asn Val Thr Gly Ala Pro Leu Pro Ala Glu
805 810 815

Thr Met Cys Thr Pro Asp Tyr Trp Val Glu His Ala Arg Ser Thr Val
820 825 830

Arg Phe Ala Asp Gly Ile Ser Trp Leu Gln Glu Gln Gly Val Thr Thr
835 840 845

Cys Leu Glu Ile Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Leu Ala Gln Asp
850 855 860

Ser Leu Ser Ala Pro Ala Arg Ala Ile Pro Ala Leu Arg Pro Asp Gln
865 870 875 880

Pro Glu Ala Arg Ser Val Met Thr Ala Leu Ala Glu Leu Phe Val Ala

885

890

895

Gly Thr Ala Val Glu Trp Ala Gly Val Phe Glu Gly Thr Ala Arg Glu

900

905

910

Val Gly Asp Gly Cys Gly Val Glu Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Glu Arg

915

920

925

Glu Arg Phe Trp Leu Asp Val Glu Glu Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly

930

935

940

Val Ser Gly Met Trp Gly Gly Pro Leu Trp Glu Ala Val Glu Cys Gly

945

950

955

960

Asp Ala Gly Val Val Ala Ser Leu Leu Gly Val Asp Glu Gly Ala Ser

965

970

975

Leu Gly Ala Val Val Ser Ala Leu Gly Glu Trp Gly Arg Val Arg His

980

985

990

Glu Arg Glu Val Val Asp Gly Trp Arg Tyr Arg Glu Val Trp Arg Pro

995

1000

1005

Val Ser Gly Gly Gly Val Gly Gly Leu Ser Gly Ala Trp Leu Val Val

1010

1015

1020

Ser Glu Gly Glu Ala Gly Pro Val Asp Val Val Ala Glu Gly Leu Glu

1025 1030 1035 1040

Arg Cys Gly Ala Arg Val Val Arg Val Glu Val Glu Ala Gly Cys Val

1045 1050 1055

Ser Arg Glu Val Leu Ala Gly His Leu Arg Glu Ala Val Asp Gly Glu

1060 1065 1070

Ala Val Gly Gly Val Val Ser Leu Val Gly Trp Gly Ser Gly Val Val

1075 1080 1085

Gln Ala Gly Val Ala Ser Val Gly Leu Val Gln Ala Leu Gly Asp Val

1090 1095 1100

Gly Val Gly Ala Arg Leu Trp Cys Val Thr Gly Gly Ala Val Ser Val

1105 1110 1115 1120

Gly Gly Arg Asp Ala Val Trp Gly Pro Ala Ser Gly Val Val Trp Gly

1125 1130 1135

Leu Gly Arg Val Val Gly Ala Glu Ala Pro Asp Arg Trp Gly Gly Leu

1140 1145 1150

Val Asp Val Pro Glu Leu Val Asp Glu Arg Val Val Asp Gly Leu Val

1155 1160 1165

Gly Val Leu Ala Gly Val Gly Gly Gly Gly Glu Ser Glu Phe Ala Val

1170 1175 1180

Arg Ser Ser Gly Ala Phe Val Arg Arg Leu Val Arg Ala Pro Leu Glu
1185 1190 1195 1200

Glu Ala Val Ala Glu Arg Glu Trp Arg Pro Arg Gly Thr Val Leu Val
1205 1210 1215

Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Gly Ala His Val Ala Arg Trp Met Ala
1220 1225 1230

Arg Arg Gly Ala Glu His Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Glu Ser
1235 1240 1245

Ala Gln Gly Val Glu Glu Leu Arg Ala Asp Leu Met Gly Leu Gly Ala
1250 1255 1260

Arg Val Ser Val Val Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Glu Ala Leu Ala
1265 1270 1275 1280

Glu Val Leu Arg Ser Ala Val Pro Ala Glu Cys Pro Leu Gly Val Val
1285 1290 1295

Val His Ala Ala Gly Val Val Asp Asp Gly Val Leu Glu Gly Leu Ser
1300 1305 1310

Ser Glu Arg Val Thr Gly Val Leu Arg Ala Lys Ala Leu Ala Ala Trp
1315 1320 1325

Asn Leu His Glu Leu Thr Arg Gly Ala Asp Leu Ser Gly Phe Val Val
1330 1335 1340

Phe Ser Ser Ala Ala Ala Thr Phe Gly Pro Ala Gly Gln Gly Ser Tyr
1345 1350 1355 1360

Ala Ala Ala Asn Ala Tyr Val Glu Ala Ile Val Arg His Arg Arg Gly
1365 1370 1375

Glu Gly Leu Pro Gly Leu Ala Val Ala Trp Gly Pro Trp Ala Gly Gly
1380 1385 1390

Gly Met Ala Glu Gly Ala Val Gly Gln Met Arg Arg Arg Gly Leu Ala
1395 1400 1405

Ala Met Thr Pro Glu Thr Ala Leu Val Ala Leu Gly Gln Ala Leu Asp
1410 1415 1420

His Asp Glu Thr Cys Val Thr Val Ala Asp Ile Asp Trp Asp Arg Phe
1425 1430 1435 1440

Thr Ala Asn Ser Leu Pro Gly Ser Arg Leu Ser Pro Leu Ile Ser Asp
1445 1450 1455

Ile Pro Glu Ala Arg Leu Ala Arg Glu Thr Thr Gly Leu Asp Thr Ala
1460 1465 1470

Thr Ala Ser Pro Asp Ser Phe Ser Ala Arg Leu Lys Ala Met Asp Thr
1475 1480 1485

Ala Glu Gln Glu Arg Ala Leu Leu Asp Leu Val Arg Thr Tyr Ala Ala

1490	1495	1500
Thr Val Leu Gly His Ser Thr Pro Thr Ala Val Arg Pro Glu Arg Ala		
1505	1510	1515 1520
Phe Arg Asp Leu Gly Phe Val Ser Val Ser Ala Val Glu Leu Arg Asn		
1525	1530	1535
Arg Leu Asn Ala Val Thr Gly Leu Leu Leu Pro Thr Thr Leu Ile Phe		
1540	1545	1550
Asp Tyr Pro Thr Pro Ser Ala Leu Ala Gly Tyr Leu Lys Glu Gln Leu		
1555	1560	1565
Glu Glu Gly Ala Gly Gly Gln Arg Asp Ile Ala Pro Pro Val Pro Ala		
1570	1575	1580
Ser Arg Val Asp Val Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys		
1585	1590	1595 1600
Arg Phe Pro Gly Gly Val Glu Ser Ala Glu Asp Leu Trp Glu Leu Val		
1605	1610	1615
Ala Ser Gly Arg Asp Ala Val Gly Glu Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp		
1620	1625	1630
Asp Val Glu Ala Phe Tyr Asp Pro Glu Pro Gly Arg Ala Gly Ser Ser		
1635	1640	1645

Tyr Thr Arg Arg Gly Gly Phe Leu Glu Gly Ala Ala Glu Phe Asp Ala
1650 1655 1660

Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln
1665 1670 1675 1680

Gln Arg Leu Met Leu Glu Val Ser Trp Glu Ala Leu Glu Arg Ala Gly
1685 1690 1695

Ile Asp Pro Ala Thr Leu Arg Gly Ser Thr Thr Gly Val Phe Ala Gly
1700 1705 1710

Met Cys Ser Gln Asp Tyr Ala Asp Leu Val Arg Arg Ala Thr Glu Asp
1715 1720 1725

Leu Glu Gly Tyr Ala Met Thr Gly Leu Ser Ser Ser Val Thr Ser Gly
1730 1735 1740

Arg Val Ala Tyr Thr Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp
1745 1750 1755 1760

Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ala
1765 1770 1775

Leu Arg Ser Gly Glu Cys Ser Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val
1780 1785 1790

Met Ser Thr Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu
1795 1800 1805

Ser Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Gly Ser Gly Ala Asp Gly Val

1810 1815 1820

Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Glu

1825 1830 1835 1840

Ala Glu Arg Arg Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala

1845 1850 1855

Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro

1860 1865 1870

Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Cys Ala Gly Leu Ser

1875 1880 1885

Val Ala Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu

1890 1895 1900

Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Gly

1905 1910 1915 1920

Arg Ser Gly Glu Arg Pro Val Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile

1925 1930 1935

Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val

1940 1945 1950

Met Ala Leu Arg Ala Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu

1955	1960	1965		
Pro Ser Ser Gln Val Asp Trp Ser Ser Gly Ser Val Arg Val Leu Ala				
1970	1975	1980		
Asp Glu Val Glu Trp Pro Gly Val Glu Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly				
1985	1990	1995	2000	
Val Ser Ala Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu				
	2005	2010	2015	
Glu Ala Ser Gly Gly Ala Asp Gly Gly Ala Gly Arg Leu Gln Glu Leu				
	2020	2025	2030	
Gly Pro Gly Val Val Ser Gly Ser Gly Val Val Pro Trp Val Val Ser				
	2035	2040	2045	
Ala Arg Ser Glu Leu Ala Leu Arg Gly Gln Ala Arg Arg Leu Arg Gly				
	2050	2055	2060	
Val Val Ala Val Gly Gly Gly Ala Asp Gly Val Gly Val Ser Pro Ala				
	2065	2070	2075	2080
Gly Val Gly Arg Ala Leu Val Ser Glu Arg Ser Val Phe Glu His Arg				
	2085	2090	2095	
Ala Val Val Val Ala Glu Asp Arg Asp Glu Phe Leu His Ala Leu Asp				
	2100	2105	2110	

Ala Leu Ala Glu Gly Ala Pro Thr Ala Gly Val Val Gln Gly Val Ala
2115 2120 2125

Gly Pro Ala Ala Asp Gly Lys Ile Ala Met Leu Phe Gly Gly Gln Gly
2130 2135 2140

Thr His Trp Glu Gly Met Ala Gln Glu Leu Leu Gly Ser Ser Pro Val
2145 2150 2155 2160

Phe Ala Gln Gln Met Ser Asp Cys Ala Gln Ala Leu Glu Pro Tyr Leu
2165 2170 2175

Asp Trp Ser Leu Leu Asp Val Leu Arg Gly Ala Pro Asp Ala Pro Pro
2180 2185 2190

Leu Gln Arg Val Asp Val Val Gln Pro Val Leu Phe Ala Val Met Val
2195 2200 2205

Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Val His Pro Asp Ala Val
2210 2215 2220

Ala Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Tyr Val Ala Gly Ala
2225 2230 2235 2240

Leu Ser Leu Asp Asp Ala Ala Arg Val Thr Ala Leu Arg Ser Gln Ala
2245 2250 2255

Leu Ala Ala Leu Ala Gly Gln Gly Ala Met Ala Ser Val Gly Leu Pro
2260 2265 2270

Val Glu Lys Leu Glu Pro Arg Leu Ala Thr Trp Gly Asp Arg Leu Val

2275

2280

2285

Ile Ala Ala Val Asn Gly Ala Arg Ser Ala Val Val Ser Gly Glu Pro

2290

2295

2300

Glu Ala Val Asp Ala Leu Val Glu Glu Leu Ser His Glu Asp Val Pro

2305

2310

2315

2320

Ala Arg Arg Leu Met Val Asp Trp Ala Ser His Ser Pro Gln Val Glu

2325

2330

2335

Ala Ile Gln Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Ala Pro Ile Arg Ala Arg

2340

2345

2350

Thr Gly Asp Val Pro Phe Tyr Ser Thr Val Thr Gly Glu Arg Ile Asp

2355

2360

2365

Gly Thr Glu Leu Asp Ala Asp Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Val

2370

2375

2380

Val Arg Phe Arg Asp Ala Thr Gln Ala Leu Val Arg Ala Gly His Thr

2385

2390

2395

2400

Val Phe Ile Glu Ala Cys Pro His Pro Ala Val Ala Val Gly Val Gln

2405

2410

2415

Glu Thr Leu Asp Glu Met Gly Asp Leu Asp Ser Leu Val Val Gly Ser

2420

2425

2430

Leu Arg Arg Gly Glu Gly Gly Leu Arg Arg Phe Leu Met Ser Val Ala

2435

2440

2445

Glu Leu Phe Val Gly Gly Val Ala Val Glu Trp Ser Gly Val Phe Gly

2450

2455

2460

Ser Val Gly Arg Gly Val Ala Gly Gly Cys Gly Val Glu Leu Pro Thr

2465

2470

2475

2480

Tyr Ala Phe Glu Arg Glu Arg Phe Trp Leu Asp Val Glu Gly Ala Pro

2485

2490

2495

Arg Gly Ser Gly Val Ser Gly Gln Trp Gly Gly Gln Leu Ser Glu Ala

2500

2505

2510

Val Asp Thr Val Arg Gly Gly Met Leu Arg Asp Cys Leu Ala Gly Leu

2515

2520

2525

Asp Pro Ala Ala Gln Ala Glu Thr Val Leu Asp Leu Val Leu Thr His

2530

2535

2540

Ala Ala Ala Val Leu Gly His Gly Thr Ala Asp Ala Val Val Pro Glu

2545

2550

2555

2560

Arg Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu

2565

2570

2575

Arg Asn Arg Leu Asn Thr Ala Thr Gly Leu Arg Phe Pro Arg Thr Leu
2580 2585 2590

Val Phe Asp His Pro Arg Pro Val Ala Leu Ala Ala His Ile His Glu
2595 2600 2605

Gln Leu Ser Gly Gly Ser Pro Thr Thr Gly Thr Ala Leu Ala Leu Ala
2610 2615 2620

Leu Arg Ala Pro Ala Pro Arg Val Asp Val Asp Glu Pro Ile Ala Ile
2625 2630 2635 2640

Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Glu Ser Ala Glu Asp
2645 2650 2655

Phe Trp Glu Leu Ile Ala Ser Gly Arg Asp Ala Val Gly Glu Phe Pro
2660 2665 2670

Val Asp Arg Gly Trp Asp Val Glu Ala Phe Tyr Asp Pro Glu Pro Gly
2675 2680 2685

Arg Ala Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Cys Gly Gly Phe Leu Gln Gly Ala
2690 2695 2700

Ala Glu Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu
2705 2710 2715 2720

Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Met Leu Glu Val Ser Trp Glu Ala
2725 2730 2735

Leu Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Ala Thr Leu His Gly Ser Thr Thr

2740

2745

2750

Gly Val Phe Ala Gly Val Ser Gln Gln Asp Tyr Ala Glu Leu Leu Arg

2755

2760

2765

Arg Gly Thr Gln Asp His Glu Gly Tyr Ala Leu Thr Gly Val Ser Asn

2770

2775

2780

Ser Val Val Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Phe Glu Gly Pro

2785

2790

2795

2800

Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His

2805

2810

2815

Leu Ala Cys Gln Ala Leu Arg Ser Gly Glu Cys Ser Leu Ala Leu Ala

2820

2825

2830

Gly Gly Val Thr Val Met Ser Thr Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser

2835

2840

2845

Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Tyr Gly Ser

2850

2855

2860

Gly Ala Asp Gly Val Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val

2865

2870

2875

2880

Glu Arg Leu Ser Glu Ala Glu Arg Arg Gly His Arg Val Leu Ala Val

2885

2890

2895

Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr

2900

2905

2910

Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala

2915

2920

2925

Cys Ala Gly Leu Ser Val Ala Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly

2930

2935

2940

Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala

2945

2950

2955

2960

Thr Tyr Gly Gln Gly Arg Ser Gly Glu Arg Pro Val Trp Leu Gly Ser

2965

2970

2975

Val Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly

2980

2985

2990

Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Asn His Glu Leu Leu Pro Thr Ser

2995

3000

3005

Leu His Ile Asp Glu Pro Ser Pro His Ile Asp Trp Ser Ser Gly Gly

3010

3015

3020

Val Arg Leu Leu Thr Glu Pro Val Pro Trp Gln Gln Asn Gly Arg Pro

3025

3030

3035

3040

Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His
3045 3050 3055

Val Ile Ile Glu Gln Ala Pro Val Glu Ala His Val Ile Ser Glu Pro
3060 3065 3070

Val Pro Ala Glu Ala His Val Ile Val Glu Gln Ala Pro Val Glu Ala
3075 3080 3085

Pro His Val Val Asp Ala Thr Gly Pro Ala Asp Leu Thr Glu Pro Gln
3090 3095 3100

Glu Glu Ala Ala Glu Pro Glu Cys Val Ala Asp Ala Val Thr Glu Met
3105 3110 3115 3120

Ser Ala Glu Pro Glu Cys Val Ala Asp Ala Met Ser Glu Met Ser Ala
3125 3130 3135

Glu Cys Val Ala Glu Ala Val Ser Asp Lys Ser Ala Glu Pro Glu Cys
3140 3145 3150

Val Ala Asp Ala Met Ser Asp Lys Pro Ala Leu Leu Pro Ile Pro Trp
3155 3160 3165

Leu Leu Ser Ala Lys Ser Glu Arg Ala Leu Arg Gly Gln Ala Arg Arg
3170 3175 3180

Leu Arg Gln Phe Ala Ala Arg Ala Ser Asp Ala Arg Pro Ala Asp Val
3185 3190 3195 3200

Ala His Ala Leu Ala Ala Gln Arg Ser Val Phe Asp His Arg Ala Val

3205

3210

3215

Val Val Ala Glu Asp Arg Asp Gly Phe Leu Gln Ala Leu Asp Ala Leu

3220

3225

3230

Ala Glu Gly Arg Ser Ala Asp Gly Leu Ile Glu Gly Ser Val Gly Pro

3235

3240

3245

Arg Gly Gly His Ser Gly Arg Arg Arg Gly Lys Thr Ala Met Leu Phe

3250

3255

3260

Ala Gly Gln Gly Thr Gln Arg Val Gly Met Gly Arg Gln Leu Tyr Ala

3265

3270

3275

3280

Ala His Pro Ala Tyr Ala Asp Ala Leu Asp Gln Val Leu Ala Glu Leu

3285

3290

3295

Asp Gly His Leu Asp Gln Pro Leu Arg Pro Leu Ile His Ala Ser Ala

3300

3305

3310

Asp Leu Ala Asp Val Ala Asp Ala Ala Asp Val Leu Asp Arg Thr Arg

3315

3320

3325

Tyr Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Val Gln Val Ala Leu Phe Arg His

3330

3335

3340

Leu Glu Arg Leu Gly Val Arg Ala Asp Phe Val Ala Gly His Ser Ile

3345

3350

3355

3360

Gly Glu Leu Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Leu Pro Leu Ala Ala

3365

3370

3375

Ala Cys Arg Leu Val Ala Ala Arg Gly Arg Leu Met Glu Gln Leu Ala

3380

3385

3390

Pro Gly Gly Ala Met Val Ala Val Arg Ala Ser Glu Ala Glu Ala Arg

3395

3400

3405

Gln Ala Leu Asp Gly Arg Glu Ala Arg Val Ser Val Ala Ala Val Asn

3410

3415

3420

Gly Pro Ala Ser Val Val Phe Ser Gly Ala Glu Asp Glu Val Gly Asn

3425

3430

3435

3440

Met Ala Asp Trp Phe Ala Glu Arg Gly Arg Arg Val Lys Arg Leu Arg

3445

3450

3455

Thr Gly His Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp Pro Met Leu Glu Glu

3460

3465

3470

Phe Gln Gln Val Ala Ala Ser Leu Thr Tyr Ser Glu Pro Ala Ile Pro

3475

3480

3485

Met Val Ser Thr Leu Thr Gly Asp Ile Val Ala Ala Gly Glu Leu Ser

3490

3495

3500

Asp Pro Glu Tyr Trp Val Arg Gln Val Arg Arg Thr Val Arg Phe Gly
3505 3510 3515 3520

Asp Ala Ile Ser Arg Leu His Thr Asp Gly Val Arg Thr Phe Met Glu
3525 3530 3535

Leu Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Leu Ala Glu Glu Cys Leu Glu
3540 3545 3550

Ala Thr Ala Asp Ser His Pro Ala Asp Asp Asp Thr Gly Thr Pro Gln
3555 3560 3565

Glu Asn Leu Leu Ile Pro Leu Leu Arg Pro Asp Ser Pro Glu Pro Gly
3570 3575 3580

Thr Leu Leu Thr Gly Leu Ala Arg Leu His Thr His Gly Ala Ala Ala
3585 3590 3595 3600

Val Asn Trp Pro Ala Ala Leu Pro Glu Arg Asp Arg Ala Arg His Leu
3605 3610 3615

Asp Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Asp His His Arg Tyr Trp Val Asp Thr
3620 3625 3630

Ser Ala Gly His Pro Gly Asp Leu Ser Ala Ala Gly Leu Gly Thr Ala
3635 3640 3645

Gly His Pro Leu Leu Gly Ser Ala Val Ala Leu Ala Glu Ser Gln Glu
3650 3655 3660

Leu Leu Phe Thr Gly Arg Leu Ser Leu Arg Thr His Pro Trp Leu Ala
3665 3670 3675 3680

Asp His Ala Ile Phe Gly Thr Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Ile Leu
3685 3690 3695

Glu Leu Ala Val Arg Ala Gly Asp Glu Val Asp Cys Gly Thr Val Glu
3700 3705 3710

Glu Leu Thr Leu Arg Thr Pro Leu Val Leu Pro Glu Gln Gly Ser Val
3715 3720 3725

Ile Leu Gln Leu Ser Val Gly Ala Pro Gln Gly Pro Gln Thr Pro Glu
3730 3735 3740

Glu Pro Glu Arg Arg Thr Phe Ala Leu Tyr Ala Arg Glu Asp Asp Gly
3745 3750 3755 3760

Leu Ser Ser Ser Ser Ala Ala Ala Thr Gly Thr Glu Trp Thr Cys His
3765 3770 3775

Ala Thr Gly Val Leu Thr Gly Thr Ala Arg Pro Ala Glu Glu His Thr
3780 3785 3790

Gln Glu Pro Trp Pro Pro Ala Asp Ala Ala Pro Val Asp Leu Asp Gly
3795 3800 3805

Trp Tyr Glu Gln Leu Ala Gly Ala Gly Leu Gly Tyr Gly Pro Val Phe

3810

3815

3820

Gln Gly Leu Arg Glu Val Trp Arg Arg Gly Asp Glu Val Phe Ala Val

3825

3830

3835

3840

Val Thr Leu Pro Glu Ser Thr Glu Gly Gln Ala Ala Asp Ala Ala Arg

3845

3850

3855

Tyr Ala Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Pro Val Val

3860

3865

3870

Leu Arg His Glu Gly Asp Ala Ala Ala Asp Gly His Gly Trp Leu Pro

3875

3880

3885

Phe Ser Trp Thr Gly Val Thr Val Ala Ala Ser Gly Ala Ser Thr Leu

3890

3895

3900

His Val Arg Leu Thr Val Arg Thr Asp Glu Asp Ala Val Gly Leu Leu

3905

3910

3915

3920

Ala Thr Asp Ala Ser Gly Arg Ile Val Ile Ser Ala Gly Ser Leu Ala

3925

3930

3935

Phe Arg Pro Val Ser Ala Glu Gln Leu Gln Ala Ala Arg Thr Gly Tyr

3940

3945

3950

His Asp His Leu Phe Arg Ile Glu Trp Arg Pro Leu His Leu Pro Thr

3955

3960

3965

Thr Pro Ala Arg Thr Ala Asp Trp Ala Leu Ile Gly Pro Gly Ala Arg

3970

3975

3980

Arg Thr Ala Ala Val Leu Glu Arg Asn Gly Ala Ser Trp Gln Ala Tyr

3985

3990

3995

4000

Pro Asp Pro Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Ala Gly Ala Pro Ala

4005

4010

4015

Pro Gly Met Val Val Ile Ser Cys Glu Pro Asp Gly Ala Ser Ala Pro

4020

4025

4030

Thr Asp Ser Ala Leu Thr Asp Ser Ala Leu Thr Asp Ser Ala Pro Ala

4035

4040

4045

Gly Ser Ala Pro Ala Asp Ser Thr Ala Leu Ala Asp Ala Thr Arg Gln

4050

4055

4060

Ala Thr Thr Arg Val Leu Ala Leu Leu Gln Glu Trp Val Ala Asp Glu

4065

4070

4075

4080

Arg Leu Ala Ala Cys Arg Leu Ala Leu Leu Thr His Gly Ser Val Thr

4085

4090

4095

~~Ala Thr Pro Asp Glu Pro Val Ser Asp Leu Ala His Ala Ala Val Trp~~

4100

4105

4110

Gly Leu Val Arg Ser Val Gln Thr Glu Asn Pro Asp Arg Phe Leu Leu

4115

4120

4125

Ala Asp Thr Asp Asp Thr Asp Ala Ser Arg Asn Ala Leu Pro Leu Leu
4130 4135 4140

Ala Gly Glu Pro Gln Ile Ala Leu Arg Asn Gly Ala Val Arg Ile Pro
4145 4150 4155 4160

Arg Met Thr Arg Val Pro Val Arg Gln Pro Gln Pro Ser Thr Thr Asp
4165 4170 4175

Ala Asp Trp Asp Pro Glu Ala Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly
4180 4185 4190

Val Leu Gly Arg Leu Val Ala Arg His Leu Ala Thr Ala His Gly Val
4195 4200 4205

Arg His Leu Leu Leu Ala Thr Arg Arg Gly Thr Ala Ala Asp Gly Ala
4210 4215 4220

Ala Asp Leu Val Ala Glu Leu Ala Gly Leu Gly Ala Glu Ala Thr Val
4225 4230 4235 4240

Ala Ala Cys Asp Ile Gly Asp Arg Ala Ala Val Ala Ala Leu Leu Asp
4245 4250 4255

Gln Val Pro Ala Gln His Pro Leu Lys Ala Val Ile His Thr Ala Gly
4260 4265 4270

Val Val Asp Asp Gly Ile Leu Thr Ser Leu Thr Pro Glu Arg Met Glu

4275

4280

4285

Ala Val Leu His Ala Lys Ala Phe Gly Ala Ala His Leu His Asp Leu

4290

4295

4300

Thr Arg Asp Ala Gly Leu Thr Thr Phe Thr Val Phe Ser Ser Ala Ala

4305

4310

4315

4320

Ala Ser Phe Gly Ser Pro Gly Gln Gly Asn Tyr Thr Ala Ala Asn Ala

4325

4330

4335

Phe Leu Asp Ala Leu Met Gln His Arg His Thr Gln Ala Leu Pro Gly

4340

4345

4350

Arg Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Gly Glu Ala Asp Gly Met Thr Arg

4355

4360

4365

Asn Leu Ala Gly Thr Asp Phe Ala Arg Met Ala Arg Gly Gly Leu Leu

4370

4375

4380

Pro Leu Ser Asn Ala Gln Gly Leu Ala Leu Leu Asp Thr Ala Asp Arg

4385

4390

4395

4400

Leu Gly Pro Phe Gly Asp Gly Leu Leu Leu Ala Thr Arg Leu Asp Ala

4405

4410

4415

Ala Thr Leu His Ala Gln Ala Thr Ala Gly Ala Leu Pro Arg Ile Leu

4420

4425

4430

His Gly Leu Ile Arg Ile Pro Ala Arg Arg Ser Ala Asp His Gly Ile

4435

4440

4445

Ala Thr Asp Thr Pro Ala Thr Leu Arg Glu Arg Leu Ala Gly Leu Thr

4450

4455

4460

Ile Pro Ala Gln Arg Thr Gly Leu Leu Leu Glu Leu Val Arg Thr His

4465

4470

4475

4480

Ala Ala Ala Val Leu Gly His Pro Thr Ser Ala Val Thr Ala Ala Asp

4485

4490

4495

Gly Ala Leu Pro Asp Asp Leu Val Pro Ala Asp Thr Glu Phe Arg Asp

4500

4505

4510

Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Ile Asn

4515

4520

4525

Ala Val Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Ile Phe Asp Gln Pro

4530

4535

4540

Ser Pro Ala Ala Leu Ala Asp His Leu Ala Thr Arg Leu Thr Ala Glu

4545

4550

4555

4560

Ala Gly Thr Pro Asp Glu Pro Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala

4565

4570

4575

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Glu Thr Gly Gln Gln Arg Ser Thr Gly Ser

4580

4585

4590

Glu Lys Gln Gln Thr Arg Gly Gly Thr Ser Thr Glu Thr Val Glu Ser

4595

4600

4605

Leu Phe Trp Ile Gly His Asp Thr Arg Arg Ile Glu Glu Ser Met Ala

4610

4615

4620

Leu Leu Ser Ala Ala Ser Phe Phe Arg Pro Ala Phe Thr Asp Pro Ser

4625

4630

4635

4640

Asp Ile Pro Glu Pro Thr Phe Val Arg Leu Ala Gln Gly Glu Ala Arg

4645

4650

4655

Ala Gln Gly Glu Ala Leu Ala Arg Gly Glu Thr Arg Pro Ala Leu Ile

4660

4665

4670

Cys Leu Pro Thr Val Ala Ala Val Ser Ser Val Tyr Gln Tyr Ser Arg

4675

4680

4685

Phe Ala Ala Gly Leu Asn Gly His Arg Asp Val Trp Tyr Val Pro Ala

4690

4695

4700

Pro Gly Phe Leu Glu Gly Glu Pro Leu Pro Ser Gly Ile Gly Ala Val

4705

4710

4715

4720

Thr Arg Met Phe Ala Asp Ala Ile Val Arg Phe Thr Asp Gly Ala Pro

4725

4730

4735

Phe Ala Leu Ala Gly His Ser Ala Gly Gly Trp Phe Val Tyr Ala Val

4740

4745

4750

Thr Ser His Leu Glu Arg Leu Gly Val Arg Pro Glu Ala Val Val Thr

4755

4760

4765

Met Asp Ala Tyr Leu Pro Asp Asp Gly Ile Ala Pro Val Ala Ser Ala

4770

4775

4780

Leu Thr Ser Glu Ile Phe Asp Arg Val Thr Gln Phe Val Asp Val Asp

4785

4790

4795

4800

Tyr Thr Arg Leu Val Ala Met Gly Gly Tyr Phe Arg Ile Phe Ser Gly

4805

4810

4815

Trp Ser Pro Pro Asp Ile Thr Thr Pro Ala Leu Phe Leu Arg Gly Arg

4820

4825

4830

Asp Gly Glu Gln Met Pro Pro Pro Trp Gly Val Pro His Thr Val Leu

4835

4840

4845

Asp Ile Gln Gly Asn His Phe Thr Met Leu Glu Gln Phe Ala Asp Ser

4850

4855

4860

Thr Ala Arg His Val Asp Glu Trp Leu Thr Glu Ile Ala Ser Val Arg

4865

4870

4875

4880

Arg

<210> 6

<211> 5532

<212> PRT

<213> Streptomyces avermitilis

<400> 6

Met Asp Thr Ser Ser Glu Lys Leu Val Asp Ala Leu Arg Ala Ser Leu

1 5 10 15

Lys Ala Asn Gln Thr Leu Arg Ala Arg Asn Glu Gln Leu Ala Ala Ala

20 25 30

Met Glu Ala Ser Ser Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg

35 40 45

Phe Pro Gly Gly Val Cys Ser Pro Glu Glu Leu Trp Glu Leu Val Ala

50 55 60

Ser Gly Gly Asp Ala Ile Gly Glu Phe Pro Ala Gly Arg Gly Trp Asp

65 70 75 80

Leu Glu Gly Leu Phe Asp Ser Asp Pro Asp Arg Ser Gly Thr Ser Tyr

85 90 95

~~Ala Arg Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Phe Asp Ala Asp~~

~~100 105 110~~

Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln

115 120 125

Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile

130

135

140

Asp Pro Leu Ser Met Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Val

145

150

155

160

Met Tyr His Asp Tyr Gly Ser Arg Leu Gly Thr Ile Pro Glu Gly Phe

165

170

175

Glu Gly Tyr Ile Gly Asn Gly Ser Gly Gly Ala Val Ala Ser Gly Arg

180

185

190

Val Ala Tyr Thr Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Ser Val Asp Thr

195

200

205

Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu

210

215

220

Arg Ser Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met

225

230

235

240

Ser Thr Pro His Leu Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser

245

250

255

Val Asp Gly Arg Cys Lys Ser Phe Ala Gly Gly Ala Asp Gly Thr Gly

260

265

270

Met Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala

275

280

285

Val Arg Leu Gly His Arg Val Leu Ala Val Leu Arg Gly Ser Ala Val

290

295

300

Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ala

305

310

315

320

Gln Glu Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ser Val

325

330

335

Ala Asp Val Asp Val Val Glu Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly

340

345

350

Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Arg Ala

355

360

365

Gly Asn Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Gly His

370

375

380

Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala

385

390

395

400

Leu Arg Glu Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Glu Pro Ser

405

410

415

Pro Gln Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Arg Leu Leu Thr Glu Ala

420

425

430

Val Pro Trp Pro Gly Asp Ala Ala Gly Arg Leu Arg Arg Ala Gly Val
435 440 445

Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu
450 455 460

Ala Pro Ala Ala Gly Gly Cys Val Ala Gly Gly Gly Val Leu Glu Gly
465 470 475 480

Ala Pro Gly Leu Ala Ile Ser Val Ala Glu Ser Val Ala Ala Pro Val
485 490 495

Ala Val Ser Ala Pro Val Ala Glu Ser Val Pro Val Pro Val Pro Val
500 505 510

Pro Val Pro Val Pro Val Ser Ala Arg Ser Glu Ala Gly Leu Arg Ala
515 520 525

Gln Ala Glu Ala Leu Arg Gln Tyr Val Ala Val Arg Pro Asp Val Ser
530 535 540

Leu Ala Asp Val Gly Ala Gly Leu Ala Cys Gly Arg Ala Val Leu Glu
545 550 555 560

His Arg Ala Val Val Leu Ala Ala Asp Arg Glu Glu Leu Val Gln Gly
565 570 575

Leu Gly Ala Leu Ala Ala Gly Glu Pro Asp Arg Arg Val Thr Thr Gly
580 585 590

His Ala Pro Gly Gly Asp Arg Gly Gly Val Val Phe Val Phe Pro Gly

595

600

605

Gln Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met Gly Val Arg Leu Leu Ala Ser Ser

610

615

620

Pro Val Phe Ala Arg Arg Met Gln Ala Cys Glu Glu Ala Leu Ala Pro

625

630

635

640

Trp Val Asp Trp Ser Val Val Asp Ile Leu Arg Arg Asp Ala Gly Asp

645

650

655

Ala Val Trp Glu Arg Ala Asp Val Val Gln Pro Val Leu Phe Ser Val

660

665

670

Met Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp Arg Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Asp

675

680

685

Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala His Val Cys

690

695

700

Gly Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala Ala Lys Thr Val Ala Leu Arg Ser

705

710

715

720

Arg Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly Arg Gly Gly Met Ala Ser Val Pro

725

730

735

Leu Pro Ala Gln Glu Val Glu Gln Leu Ile Gly Glu Arg Trp Ala Gly

740

745

750

Arg Leu Trp Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Arg Ser Thr Ala Val Ser

755

760

765

Gly Asp Ala Glu Ala Val Asp Glu Val Leu Ala Tyr Cys Ala Gly Thr

770

775

780

Gly Val Arg Ala Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Cys Pro

785

790

795

800

His Val Gln Pro Leu Arg Glu Glu Leu Leu Glu Leu Leu Gly Asp Ile

805

810

815

Ser Pro Gln Pro Ser Gly Val Pro Phe Phe Ser Thr Val Glu Gly Thr

820

825

830

Trp Leu Asp Thr Thr Thr Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu

835

840

845

His Gln Pro Val Arg Phe Ser Asp Ala Val Gln Ala Leu Ala Asp Asp

850

855

860

Gly His Arg Val Phe Val Glu Val Ser Pro His Pro Thr Leu Val Pro

865

870

875

880

Ala Ile Glu Asp Thr Thr Glu Asp Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Ile

885

890

895

Gly Ser Leu Arg Arg Gly Asp Asn Asp Thr Arg Arg Phe Leu Thr Ala

900 905 910

Leu Ala His Thr His Thr Thr Gly Ile Gly Thr Pro Thr Thr Trp His

915 920 925

His His Tyr Thr His His His Thr His Pro His Asn His His Leu Asp

930 935 940

Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Gln His Tyr Trp Leu Asp Ala Pro

945 950 955 960

Thr Gly Ala Gly Asp Val Ala Ala Ala Gly Leu Glu Pro Ala Glu His

965 970 975

Pro Leu Leu Ala Ala Thr Val Gln Leu Ala Asp Thr Asp Gly Cys Leu

980 985 990

Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu Arg Ser His Pro Trp Leu Gly Asp Tyr

995 1000 1005

Glu Val Gly Gly Ala Val Leu Leu Ser Gly Ser Ala Phe Val Glu Leu

1010 1015 1020

~~Ala Val Gln Val Gly Glu Arg Val Gly Cys Thr Arg Ile Glu Gln Leu~~

1025 1030 1035 1040

Thr Val His Ala Pro Leu Val Val Pro Val Gly Gly Gly Val Ser Val

1045 1050 1055

Gln Val Gly Val Ala Ala Ala Asp Gly Glu Gly Arg Arg Leu Val Ser

1060

1065

1070

Val Tyr Ala Arg Gly Gly Ser Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gly

1075

1080

1085

Gly Val Trp Thr Cys His Ala Ser Gly Val Leu Val Glu Ala Ala Ala

1090

1095

1100

Gly Gly Gly Val Val Val Asp Gly Leu Ala Gly Val Trp Pro Pro Arg

1105

1110

1115

1120

Gly Ala Val Ala Val Asp Val Asp Gly Val Arg Asp Arg Leu Ala Gly

1125

1130

1135

Ala Gly Cys Val Leu Gly Pro Val Phe Ser Gly Leu Arg Ala Val Trp

1140

1145

1150

Arg Asp Gly Gly Asp Leu Leu Ala Glu Val Cys Leu Pro Glu Glu Ala

1155

1160

1165

Trp Gly Asp Ala Ala Gly Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Gly

1170

1175

1180

Val Val Gln Pro Leu Ser Val Leu Leu Pro Gly Gly Thr Gly Phe Gly

1185

1190

1195

1200

Glu Gly Ala Gly Phe Gly Glu Gly Val Arg Val Pro Ala Val Trp Gly

1205

1210

1215

Gly Val Ser Leu His Arg Ala Gly Val Thr Gly Val Arg Val Arg Val

1220

1225

1230

Trp Ala Val Gly Arg Gly Gly Gly Arg Glu Ala Val Ser Val Val Val

1235

1240

1245

Gly Asp Glu Ala Gly Val Pro Val Ala Ser Val Asp Arg Leu Glu Leu

1250

1255

1260

Arg Pro Val Asp Met Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Val Ser Ala Gly

1265

1270

1275

1280

Arg Arg Gly Ser Leu Tyr Ala Val Gln Trp Ala Glu Val Gly Pro Val

1285

1290

1295

Pro Val Cys Gly Gln Ala Trp Ala Trp His Glu Asp Val Gly Glu Ser

1300

1305

1310

Gly Gly Gly Pro Val Pro Gly Val Val Val Leu Arg Cys Pro Asp Ala

1315

1320

1325

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly Glu Val Val Gly Gly

1330

1335

1340

Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu Glu Arg Phe Ala Gly

1345

1350

1355

1360

Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val Val Ala Gly Gln Glu

1365

1370

1375

Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala Ala Val Trp Gly Leu Val Arg

1380

1385

1390

Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu Asp Leu Asp

1395

1400

1405

Thr Asp Thr Asp Thr Gly Thr Asp Leu Asp Thr Gly Ala Gly Ala Gly

1410

1415

1420

Ala Gly Ala Gly Trp Gly Val Asp Gly Gly His Val Ala Ala Val Val

1425

1430

1435

1440

Ala Cys Gly Glu Pro Gln Leu Ala Val Arg Gly Glu Arg Val Leu Ala

1445

1450

1455

Ala Arg Leu Thr Arg Leu Glu Ser Ser Val Asp Val Pro Ala Gln Arg

1460

1465

1470

Ser Gly Asp Val Ala Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly Gly

1475

1480

1485

Ser Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala Ala Val Ala

1490

1495

1500

Arg His Leu Ala Gly Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu Leu Val Ser

1505

1510

1515

1520

Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu Leu
1525 1530 1535

Ala Ala Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp Val Gly Glu
1540 1545 1550

Arg Arg Glu Val Val Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys Pro
1555 1560 1565

Leu Thr Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr Ile
1570 1575 1580

Ala Ser Leu Thr Pro Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys Val
1585 1590 1595 1600

Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu Ser
1605 1610 1615

Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala Gly
1620 1625 1630

Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Tyr
1635 1640 1645

Arg Arg Arg Ala Ala Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu
1650 1655 1660

Trp Glu Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly Thr Asp His

1665 1670 1675 1680

Arg Arg Ile Ile Arg Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr Pro Asp Ala

1685 1690 1695

Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu Leu

1700 1705 1710

Pro Ala Asp Leu Arg Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln Asp

1715 1720 1725

Leu Leu Pro Ala Thr Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr Gly

1730 1735 1740

Gly Ala Asp Asn Gly Ala Gln Leu His Ala Arg Leu Ala Gly Gln Thr

1745 1750 1755 1760

His Glu Gln Gln His Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg Ser His Ile

1765 1770 1775

Ala Thr Val Leu Gly His Thr Thr Pro Asp Thr Ile Pro Pro Asp Arg

1780 1785 1790

Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg

1795 1800 1805

Asn Arg Leu Ser Arg Thr Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu Ala

1810 1815 1820

Phe Asp His Pro Asn Pro Thr Thr Leu Thr His His Leu His Thr Gln
1825 1830 1835 1840

Leu Leu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Ser Ile Pro Ala Pro Arg Ala Ala
1845 1850 1855

Ala Val Pro Ala Asp Gln Asp Glu Pro Val Ala Ile Ile Gly Met Ala
1860 1865 1870

Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Thr Ser Ala Glu Glu Leu Trp Glu Leu
1875 1880 1885

Leu Ala Ser Gly Arg Asp Thr Val Gly Glu Phe Pro Thr Asp Arg Gly
1890 1895 1900

Trp Asp Leu Glu Ala Leu Phe Asp Pro Glu Pro Gly Arg Pro Gly Thr
1905 1910 1915 1920

Ser Tyr Thr Arg Cys Gly Ser Phe Leu Tyr Asp Ala Gly Glu Phe Asp
1925 1930 1935

Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro
1940 1945 1950

Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Ala Ser Trp Glu Ala Met Glu Gln Ala
1955 1960 1965

Gly Ile Asp Pro Thr Thr Val Arg Gly Ser Gln Thr Gly Val Phe Ala
1970 1975 1980

Gly Leu Ile Pro Gln Ala Tyr Gly Pro Arg Leu His Glu Asn Ala Ala
1985 1990 1995 2000

Ala Asp Thr Glu Gly Tyr Val Leu Thr Gly Thr Ser Gly Ser Val Ala
2005 2010 2015

Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Thr Phe Gly Phe Glu Gly Pro Ala Val Ser
2020 2025 2030

Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys
2035 2040 2045

Gln Ala Leu Arg Ala Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val
2050 2055 2060

Thr Val Met Ser Ser Pro Gly Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg
2065 2070 2075 2080

Gly Leu Ala Ala Asp Gly His Cys Lys Ala Phe Ser Ala Ala Ala Asp
2085 2090 2095

Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Met Leu Leu Val Glu Arg Leu
2100 2105 2110

Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Arg Val Leu Ala Val Val Arg Gly
2115 2120 2125

Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn

2130	2135	2140	
Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly			
2145	2150	2155	2160
Leu Ser Ala Gly Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr			
	2165	2170	2175
Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly			
	2180	2185	2190
Gln Asp Arg Ala Gly Glu Gly Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser			
	2195	2200	2205
Asn Val Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys			
	2210	2215	2220
Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Val			
2225	2230	2235	2240
Asp Glu Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Gln Leu			
	2245	2250	2255
Leu Thr Glu Thr Val Pro Trp Pro Gly Gly Glu Gly Arg Leu Arg Arg			
	2260	2265	2270
Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile			
	2275	2280	2285

Leu Glu Glu Ala Pro Ala His Asn Ile Pro Ser Asp Thr Pro Ala Asp
2290 2295 2300

Asp Val Pro Gly Gly Pro Pro Ala Gly Glu Asp Ala Gly Ser Gly Glu
2305 2310 2315 2320

Glu Ala Ala Ala Gly Ser Pro Gly Val Trp Pro Trp Leu Val Ser Ala
2325 2330 2335

Lys Ser Gln Pro Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu His Ala His
2340 2345 2350

Leu Thr Asp His Pro Gly Leu Asp Leu Ala Asp Val Gly Tyr Thr Leu
2355 2360 2365

Ala His Ala Arg Ala Val Phe Asp His Arg Ala Thr Leu Ile Ala Ala
2370 2375 2380

Asp Arg Asp Thr Phe Leu Gln Ala Leu Gln Ala Leu Ala Ala Gly Glu
2385 2390 2395 2400

Pro His Pro Ala Val Ile His Ser Ser Ala Pro Gly Gly Thr Gly Thr
2405 2410 2415

Gly Glu Ala Ala Gly Lys Thr Ala Phe Ile Cys Ser Gly Gln Gly Thr
2420 2425 2430

Gln Arg Pro Gly Met Ala His Gly Leu Tyr His Thr His Pro Val Phe
2435 2440 2445

Ala Ala Ala Leu Asn Asp Ile Cys Thr His Leu Asp Pro His Leu Asp
2450 2455 2460

His Pro Leu Leu Pro Leu Leu Thr Gln Asp Pro Asn Thr Gln Asp Thr
2465 2470 2475 2480

Thr Thr Leu Glu Glu Ala Ala Ala Leu Leu Gln Gln Thr Pro Tyr Ala
2485 2490 2495

Gln Pro Ala Leu Phe Ala Phe Gln Val Ala Leu His Arg Leu Leu Thr
2500 2505 2510

Asp Gly Tyr His Ile Thr Pro His Tyr Tyr Ala Gly His Ser Leu Gly
2515 2520 2525

Glu Ile Thr Ala Ala His Leu Ala Gly Ile Leu Thr Leu Thr Asp Ala
2530 2535 2540

Thr Thr Leu Ile Thr Gln Arg Ala Thr Leu Met Gln Thr Met Pro Pro
2545 2550 2555 2560

Gly Thr Met Thr Thr Leu His Thr Thr Pro His His Ile Thr His His
2565 2570 2575

Ile Thr Ala His Glu Asn Asp Leu Ala Ile Ala Ala Ile Asn Thr Pro
2580 2585 2590

Thr Ser Leu Val Ile Ser Gly Thr Pro His Thr Val Gln His Ile Thr

2595

2600

2605

Thr Leu Cys Gln Gln Gln Gly Ile Lys Thr Lys Thr Leu Pro Thr Asn

2610

2615

2620

His Ala Phe His Ser Pro His Thr Asn Pro Ile Leu Asn Gln Leu His

2625

2630

2635

2640

Gln His Thr Gln Thr Leu Thr Tyr His Pro Pro His Thr Pro Leu Ile

2645

2650

2655

Thr Ala Asn Thr Pro Pro Asp Gln Leu Leu Thr Pro His Tyr Trp Thr

2660

2665

2670

Gln Gln Ala Arg Asn Thr Val Asp Ile Ala Thr Thr Thr Gln Thr Leu

2675

2680

2685

His Gln His Gly Val Thr Thr Tyr Ile Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr

2690

2695

2700

Leu Thr Thr Leu Thr His His Asn Leu Pro Asn Thr Pro Thr Thr Thr

2705

2710

2715

2720

Leu Thr Leu Thr His Pro His His His Pro Gln Thr His Leu Leu Thr

2725

2730

2735

Asn Leu Ala Lys Thr Thr Thr Thr Trp His Pro His His Tyr Thr His

2740

2745

2750

His His Asn Gln Pro His Thr His Thr His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr
2755 2760 2765

Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly Ala
2770 2775 2780

Gly Asn Val Ser Ala Ala Gly Leu Asp Pro Thr Glu His Pro Leu Leu
2785 2790 2795 2800

Gly Ala Thr Leu Glu Leu Ala Glu Gly Asp Gly Cys Leu Leu Thr Gly
2805 2810 2815

Arg Leu Ser Leu Arg Thr His Pro Trp Leu Ala Gly His Ala Val Gly
2820 2825 2830

Gly Val Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Ala Glu Leu Ala Leu His
2835 2840 2845

Ala Gly Glu Ser Val Gly Cys Asp His Val Asp Glu Leu Thr Leu His
2850 2855 2860

Thr Pro Leu Val Ile Pro Glu Val Gly Asp Val Thr Leu Gln Val Ala
2865 2870 2875 2880

Ile Ala Ala Pro Asp Glu Ser Gly Arg Arg Met Met Thr Ile His Ser
2885 2890 2895

Arg Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ala Asp Ala Ser Ala Ser Ala Trp
2900 2905 2910

Thr Arg His Ala Ala Gly Val Leu Ser Pro Ala Lys Asp Asp Asp Thr
2915 2920 2925

Ala Ser Tyr Glu Leu Leu Ala Gly Pro Trp Pro Pro Val Gly Ala Thr
2930 2935 2940

Pro Val Asp Leu Asn Thr Ala Tyr Asp Gln Met Ala Asp Ala Gly Phe
2945 2950 2955 2960

Ala Tyr Gly Leu Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Tyr Gly
2965 2970 2975

Asp Asp Ile Leu Val Glu Ala Arg Leu Pro Glu Glu Val Ser Gly Asp
2980 2985 2990

Ala Ala Ala Tyr Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu Gln
2995 3000 3005

Gly Thr Gly Leu Leu Ser Val Ala Gly Pro Gly Thr Pro Val Val Pro
3010 3015 3020

His Val Trp Asn Gly Leu Arg Phe Arg Thr His Gly Ala Val Ser Val
3025 3030 3035 3040

Arg Ala Cys Leu Ser Thr Leu Gly Ala Thr Gly Ala Ala Val Cys Val
3045 3050 3055

Arg Ile Thr Asp Asp Thr Gly Val Pro Val Ala Ser Val Asp Arg Leu

3060

3065

3070

Glu Leu Arg Pro Val Asp Met Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Val Ser

3075

3080

3085

Ala Gly Arg Arg Gly Ser Leu Tyr Ala Val Gln Trp Ala Glu Val Gly

3090

3095

3100

Pro Val Pro Val Cys Gly Gln Ala Trp Ala Trp His Glu Asp Val Gly

3105

3110

3115

3120

Glu Ser Gly Gly Gly Pro Val Pro Gly Val Val Val Leu Arg Cys Pro

3125

3130

3135

Asp Ala Gly Ala Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly Glu Val Val

3140

3145

3150

Gly Gly Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu Glu Arg Phe

3155

3160

3165

Ala Gly Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val Val Ala Gly

3170

3175

3180

Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala Ala Val Trp Gly Leu

3185

3190

3195

3200

Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu Asp

3205

3210

3215

Leu Asp Thr Asp Leu Asp Ser Gly Ala Asp Ala Asp Ala Gly Asn Glu
3220 3225 3230

Ala Gly Met Gly Ser Gly Leu Asp Gly Gly Arg Val Ala Ala Val Val
3235 3240 3245

Ala Cys Gly Glu Pro Gln Leu Ala Val Arg Gly Glu Arg Val Leu Ala
3250 3255 3260

Ala Arg Leu Thr Arg Leu Glu Ser Pro Val Asp Val Ser Gly Arg Glu
3265 3270 3275 3280

Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly Gly Ser Val Leu Val Thr Gly Gly Thr
3285 3290 3295

Gly Val Leu Gly Ala Ala Val Ala Arg His Leu Ala Gly Val Cys Gly
3300 3305 3310

Val Arg Asp Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly
3315 3320 3325

Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu Leu Ala Ala Leu Gly Ala Glu Val Arg
3330 3335 3340

Ile Val Ala Cys Asp Val Gly Glu Arg Arg Glu Val Val Arg Leu Leu
3345 3350 3355 3360

Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys Pro Leu Thr Gly Val Val His Ala Ala
3365 3370 3375

Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr Ile Ala Ser Leu Thr Pro Glu Arg Leu

3380

3385

3390

Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys Val Asp Ala Ala Leu Leu Leu Asp Glu

3395

3400

3405

Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala

3410

3415

3420

Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn

3425

3430

3435

3440

Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Ala Ala Gly Leu Pro

3445

3450

3455

Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu Ala Ser Gly Met Thr

3460

3465

3470

Gly His Leu Ala Gly Thr Asp His Arg Arg Ile Ile Arg Ser Gly Leu

3475

3480

3485

His Pro Met Ser Thr Pro Asp Ala Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Leu

3490

3495

3500

Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu Leu Pro Ala Asp Leu Arg Pro Ala Pro

3505

3510

3515

3520

Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln Asp Leu Leu Pro Ala Thr Arg Arg Arg

3525

3530

3535

Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr Gly Gly Ala Asp Asn Gly Ala Gln Leu

3540

3545

3550

His Ala Arg Leu Ala Gly Gln Thr His Glu Gln Gln His Thr Thr Leu

3555

3560

3565

Leu Ala Leu Val Arg Ser His Ile Ala Thr Val Leu Gly His Asn Ala

3570

3575

3580

Pro Glu Met Ile Pro Val Asp Ser Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp

3585

3590

3595

3600

Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Gly Glu Ala Thr Gly

3605

3610

3615

Leu Arg Leu Pro Thr Ser Leu Val Phe Asp Gln Pro Asn Ala Ala Thr

3620

3625

3630

Leu Ala Arg His Leu Arg Arg Glu Leu Met Gly Asp Asp Ala Glu Gly

3635

3640

3645

Glu Thr Pro Ser Gln Val Ala Leu His Gln Val Ala Ala Asp Glu Pro

3650

3655

3660

Ile Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Cys Ser

3665

3670

3675

3680

Pro Glu Glu Leu Trp Glu Leu Val Ala Ser Gly Gly Asp Ala Ile Gly

3685

3690

3695

Glu Phe Pro Ala Gly Arg Gly Trp Asp Leu Glu Gly Leu Phe Asp Ser

3700

3705

3710

Asp Pro Asp Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Arg Tyr Gly Gly Phe Leu

3715

3720

3725

Tyr Glu Ala Gly Glu Phe Asp Ala Asp Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg

3730

3735

3740

Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser

3745

3750

3755

3760

Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Asp Pro Leu Ser Met Arg Gly

3765

3770

3775

Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Val Met Tyr His Asp Tyr Ala Ala

3780

3785

3790

Arg Leu His His Val Pro Glu Gly Phe Glu Gly Leu Ile Ala Asn Gly

3795

3800

3805

~~Ser Ala Gly Ser Val Ala Thr Gly Arg Val Ala Tyr Ser Phe Gly Leu~~

3810

3815

3820

Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val

3825

3830

3835

3840

Ala Leu His Trp Ala Ala Gln Ala Leu Arg Ala Gly Glu Cys Ser Met

3845

3850

3855

Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Ser Pro Gly Thr Phe Val

3860

3865

3870

Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala

3875

3880

3885

Tyr Ser Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Met

3890

3895

3900

Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Arg Val

3905

3910

3915

3920

Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn

3925

3930

3935

Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln

3940

3945

3950

Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Thr Pro Ala Asp Val Asp Ala Val Glu

3955

3960

3965

Gly His Gly Thr Gly Thr Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala

3970

3975

3980

Leu Leu Ala Ala Tyr Gly Gln His Arg Pro His His Arg Pro Leu Trp

3985 3990 3995 4000

Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly

4005 4010 4015

Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Asn Gly Leu Leu

4020 4025 4030

Pro Gln Thr Leu His Val Asp Glu Pro Thr Pro Gln Val Asp Trp Ser

4035 4040 4045

Thr Gly Ala Val Gln Leu Leu Thr Gln Pro Val Pro Trp Pro Ala Asp

4050 4055 4060

Pro Ala Gly Arg Pro Arg His Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser

4065 4070 4075 4080

Gly Thr Asn Ala His Val Ile Leu Glu Glu Ala Pro Ala Ala Ala Gly

4085 4090 4095

Gly Ala Ala Gly Gly Gly Val Ser Val Gly Ala Pro Asn Pro Ala Leu

4100 4105 4110

Pro Val Ala Glu Ser Glu Pro Val Pro Val Pro Val Pro Val Ser Ala

4115 4120 4125

Arg Ser Glu Ala Gly Leu Arg Ala Gln Ala Gln Ala Leu Arg Gln Tyr

4130 4135 4140

Val Ala Ala Arg Pro Asp Met Ser Pro Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
4145 4150 4155 4160

Ala Arg Gly Arg Ala Val Leu Glu His Arg Ala Val Ile Leu Ala Ala
4165 4170 4175

Asp Arg Glu Glu Leu Ala Gln Ala Leu Thr Ala Leu Ala Ala Gly Glu
4180 4185 4190

Pro His Pro His Ile Thr Thr Gly His Thr Arg Gly Ser Asp Arg Gly
4195 4200 4205

Gly Val Val Phe Val Phe Pro Gly Gln Gly Gly Gln Trp Ala Gly Met
4210 4215 4220

Gly Leu Thr Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val Phe Ala Glu His Ile Asp
4225 4230 4235 4240

Ala Cys Glu Lys Ala Leu Thr Pro Trp Val Pro Trp Ser Leu Thr Asp
4245 4250 4255

Ile Leu His Arg Asp Pro Asp Asp Pro Ala Trp Gln Gln Ala Asp Val
4260 4265 4270

~~Val Gln Pro Val Leu Phe Ser Ile Met Val Ser Leu Ala Ala Leu Trp~~
4275 4280 4285

Arg Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Asp Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly
4290 4295 4300

Glu Ile Ala Ala Ala His Ile Cys Gly Ala Leu Ser Leu Lys Asp Ala
4305 4310 4315 4320

Ala Lys Thr Val Ala Leu Arg Ser Gln Ala Leu Ala Ala Val Arg Gly
4325 4330 4335

Arg Gly Ala Met Val Ser Leu Pro Leu Pro Ala Gln Asp Val Gln Gln
4340 4345 4350

Leu Ile Ser Glu Arg Trp Glu Gly Gln Leu Trp Val Ala Ala Leu Asn
4355 4360 4365

Gly Pro His Ser Thr Thr Val Ser Gly Asp Thr Thr Ala Val Glu Glu
4370 4375 4380

Leu Leu Thr His Cys Ala Asp Thr Gly Leu Arg Ala Lys Arg Ile Pro
4385 4390 4395 4400

Val Asp Tyr Ala Ser His Cys Pro His Val Gln Pro Leu His Asp Glu
4405 4410 4415

Leu Leu His Leu Leu Gly Asp Ile Thr Pro Gln Pro Ser Thr Met Pro
4420 4425 4430

Phe Phe Ser Thr Val Val Gly His Leu Val Trp Tyr Thr Thr Thr Leu
4435 4440 4445

Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu His Gln Pro Val Arg Phe Ser

4450

4455

4460

His Ala Ile Gln Thr Leu Thr Asp Asp Gly His Arg Pro Phe Ile Glu

4465

4470

4475

4480

Ile Ser Pro His Pro Thr Leu Val Pro Ala Ile Glu Asp Thr Thr Glu

4485

4490

4495

Asn Thr Thr Glu Asn Ile Thr Ala Thr Gly Ser Leu Arg Arg Gly Asp

4500

4505

4510

Asn Asp Thr His Arg Phe Leu Thr Ala Leu Ala His Thr His Thr Thr

4515

4520

4525

Gly Ile Arg Thr Pro Thr Thr Trp His His His Tyr Thr Gln Thr His

4530

4535

4540

Pro His Pro His Asn His His Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln

4545

4550

4555

4560

His Gln His Tyr Trp Leu Gln Pro Pro Thr Thr Thr Thr Asp Leu Thr

4565

4570

4575

Thr Thr Gly Leu Thr Pro Thr His His Pro Leu Leu Thr Ala Thr Leu

4580

4585

4590

Thr Leu Ala Asn Asn Asn Thr Gln Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu

4595

4600

4605

Arg Thr His Pro Trp Leu Thr Asp His Thr Val Val Gly Thr Thr Leu
4610 4615 4620

Val Pro Gly Thr Ala Leu Leu Glu Leu Ala Leu Gln Ala Thr Thr Thr
4625 4630 4635 4640

Asp His Leu Glu Glu Leu Ala Leu His Thr Pro Leu Val Ile Pro Arg
4645 4650 4655

Glu Gly Ala Val Asp Val Gln Val His Ile Asn Pro Pro Asp Asp Thr
4660 4665 4670

Asp Thr Arg Ser Leu Thr Ile Tyr Ser Arg Ser Glu Asn Ala Pro Ala
4675 4680 4685

Ala Ala Pro Trp Arg His His Ala Thr Ala Val Leu Gly Thr Lys Thr
4690 4695 4700

Ser Arg Ile Glu Thr Gly Arg Ser His Asp Asp Leu Ser Met Trp Pro
4705 4710 4715 4720

Pro Ala Gly Ala Val Arg Cys Ala Asp Glu Glu Leu Ala Ala Leu Tyr
4725 4730 4735

Gly Asp Tyr Glu Ala Asn Gly Phe Val Tyr Gly Pro Ala Phe Arg Gly
4740 4745 4750

Leu Thr Ala Ala Trp Arg Leu Gly Asp Glu Val Phe Ala Glu Val Arg
4755 4760 4765

Leu Pro Glu Gln Val His Gly Glu Ala Ser Ala Tyr Asn Leu His Pro
4770 4775 4780

Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Ala Ala Phe Ala Pro Ser Gly
4785 4790 4795 4800

Ser Leu Pro Gln Gly Ser Val Pro Phe Ser Phe Thr Gly Val Thr Leu
4805 4810 4815

His Ala Ala Asn Ala Ser Ser Leu Arg Val Arg Leu Ser Pro Ala Asp
4820 4825 4830

Pro Asn Ser Gly His Ala Ala Val Ser Val Leu Val Thr Asp Asp Thr
4835 4840 4845

Gly Thr Pro Val Ala Ser Val Glu Ala Leu Ala Val Arg Pro Leu Ala
4850 4855 4860

Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Glu Arg Ala Val Gln Arg Ala Glu Leu
4865 4870 4875 4880

Phe Asp Met Lys Trp Val Glu Val Pro Ser Asp Val Leu Val Ser Gly
4885 4890 4895

Gly Ala Ser Val Val Val Leu Asp Gly Ala Asp Asp Leu Val Gly Leu
4900 4905 4910

Ala Ala Glu Glu Asp Gly Val Pro Gly Val Val Val Leu Arg Cys Pro

4915

4920

4925

Asp Ala Gly Ala Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly Glu Val

4930

4935

4940

Val Gly Gly Val Leu Gly Val Val Gln Gly Trp Leu Gly Leu Glu Arg

4945

4950

4955

4960

Phe Ala Gly Ser Arg Leu Val Val Val Thr Arg Gly Ala Val Val Ala

4965

4970

4975

Gly Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Gly Pro Val Asp Val Val Gly Ala

4980

4985

4990

Ala Val Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro Asp Arg

4995

5000

5005

Phe Val Leu Leu Asp Leu Asp Thr Asp Leu Asp Ser Gly Ala Asp Arg

5010

5015

5020

Asp Ala Gly Asn Glu Ala Gly Met Gly Ser Gly Leu Asp Gly Gly Arg

5025

5030

5035

5040

Val Ala Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln Leu Ala Val Arg Gly

5045

5050

5055

Glu Arg Val Leu Ala Ala Arg Leu Thr Arg Leu Glu Ser Pro Val Asp

5060

5065

5070

Val Ser Gly Arg Glu Val Leu Pro Trp Leu Ser Gly Gly Ser Val Leu

5075

5080

5085

Val Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Ala Ala Val Ala Arg His Leu

5090

5095

5100

Ala Gly Val Cys Gly Val Arg Asp Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly

5105

5110

5115

5120

Pro Asp Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Arg Ala Glu Leu Ala Ala Leu

5125

5130

5135

Gly Ala Glu Val Arg Ile Val Ala Cys Asp Val Gly Glu Arg Arg Glu

5140

5145

5150

Val Val Arg Leu Leu Glu Gly Val Pro Ala Gly Cys Pro Leu Thr Gly

5155

5160

5165

Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Ala Thr Ile Ala Ser Leu

5170

5175

5180

Thr Pro Glu Arg Leu Gly Thr Val Phe Ala Ala Lys Val Asp Ala Ala

5185

5190

5195

5200

Leu Leu Leu Asp Glu Leu Thr Arg Gly Met Glu Leu Ser Ala Phe Val

5205

5210

5215

Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Ile Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn

5220

5225

5230

Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Tyr Arg Arg Arg

5235

5240

5245

Ala Ala Gly Leu Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu

5250

5255

5260

Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Ala Gly Thr Asp His Arg Arg Ile

5265

5270

5275

5280

Ile Arg Ser Gly Leu His Pro Met Ser Thr Pro Asp Ala Leu Ala Leu

5285

5290

5295

Phe Asp Ala Ala Leu Ala Leu Asp Arg Pro Val Leu Leu Pro Ala Asp

5300

5305

5310

Leu Arg Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Leu Gln Asp Leu Leu Pro

5315

5320

5325

Ala Thr Arg Arg Arg Thr Thr Arg Thr Thr Thr Thr Gly Gly Ala Asp

5330

5335

5340

Asn Gly Ala Gln Leu His Gly Arg Leu Ala Gly Gln Thr His Glu Gln

5345

5350

5355

5360

Gln His Thr Thr Leu Leu Ala Leu Val Arg Ser His Ile Ala Thr Val

5365

5370

5375

Leu Gly His Thr Thr Pro Asp Thr Ile Pro Pro Asp Arg Ala Phe Arg

5380

5385

5390

Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu

5395

5400

5405

Ser His Thr Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu Ala Phe Asp His

5410

5415

5420

Pro Asn Pro Thr Thr Leu Thr His His Leu His Thr Gln Leu Val Ser

5425

5430

5435

5440

Lys Gly Leu Thr Ala Ala Ala Glu Pro Asp Ala Ala Thr Thr Pro Pro

5445

5450

5455

Gly Leu Pro Ser Leu Leu Ser Glu Leu Glu Arg Leu Glu Ala Val Val

5460

5465

5470

Leu Ser Ser Thr Thr Ser Ser Ala Ala Pro Leu Asp Asp Gly Ala Arg

5475

5480

5485

Thr Arg Leu Ala Ser Arg Leu His Ser Leu Ala Gln Lys Leu Asn Gly

5490

5495

5500

Asp Asp Thr Ala Pro Asp Leu Ala Glu Thr Ser Asp Glu Glu Met Phe

5505

5510

5515

5520

Ala Leu Ile Asp Arg Glu Val Gly Phe Glu Ser Gln

5525

5530

<210> 7

<211> 483

<212> DNA

<213> *Streptomyces avermitilis*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(486)

<400> 7

tac tgg ctc gaa agc aca cag ccc ggt gcc ggc aac gtg tca gca gcc 48

Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly Ala Gly Asn Val Ser Ala Ala

1

5

10

15

gga ctc gac ccc acc gaa cac ccc cta ctc ggc gcc aca ttg gaa ctg 96

Gly Leu Asp Pro Thr Glu His Pro Leu Leu Gly Ala Thr Leu Glu Leu

20

25

30

gcg act gac ggt gga gcg ctt ctt gca ggg cgc ttg tct ttg agg tcg 144

Ala Thr Asp Gly Gly Ala Leu Leu Ala Gly Arg Leu Ser Leu Arg Ser

35

40

45

cat ccg tgg ctg gct gac tac gag gtc ggc ggc acg gtg ctg ctg tcg 192

~~His Pro Trp Leu Ala Asp Tyr Glu Val Gly Gly Thr Val Leu Leu Ser~~

50

55

60

ggc gcc acc ttc ctc gaa ctc gcc ctt cat gcg ggc aca tac gtg ggc 240

Gly Ala Thr Phe Leu Glu Leu Ala Leu His Ala Gly Thr Tyr Val Gly

65

70

75

80

tgc gac cga gtg gat gag ctg acg ctg cat gcg ccg ctg gtg gtt cct 288
Cys Asp Arg Val Asp Glu Leu Thr Leu His Ala Pro Leu Val Val Pro

85

90

95

gtg gat ggg ggt gtg agt gtg cag gtt ggg gtt gcg gct gcg gat ggg 336
Val Asp Gly Gly Val Ser Val Gln Val Gly Val Ala Ala Ala Asp Gly

100

105

110

gag ggg cgg cgt ttg gtg agt gtg tat gcg cgg ggt ggg agt gct tgt 384
Glu Gly Arg Arg Leu Val Ser Val Tyr Ala Arg Gly Gly Ser Ala Cys

115

120

125

ggt ggg ggt ggt gcg tcg ggt ggg gtg tgg acg tgt cat gcc tcg ggg 432
Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Val Trp Thr Cys His Ala Ser Gly

130

135

140

gtg ctg

438

Val Leu

145

<210> 8

<211> 146

<212> PRT

<213> Streptomyces avermitilis

<400> 8

Tyr Trp Leu Glu Ser Thr Gln Pro Gly Ala Gly Asn Val Ser Ala Ala
1 5 10 15

Gly Leu Asp Pro Thr Glu His Pro Leu Leu Gly Ala Thr Leu Glu Leu
20 25 30

Ala Thr Asp Gly Gly Ala Leu Leu Ala Gly Arg Leu Ser Leu Arg Ser
35 40 45

His Pro Trp Leu Ala Asp Tyr Glu Val Gly Gly Thr Val Leu Leu Ser
50 55 60

Gly Ala Thr Phe Leu Glu Leu Ala Leu His Ala Gly Thr Tyr Val Gly
65 70 75 80

Cys Asp Arg Val Asp Glu Leu Thr Leu His Ala Pro Leu Val Val Pro
85 90 95

Val Asp Gly Gly Val Ser Val Gln Val Gly Val Ala Ala Ala Asp Gly
100 105 110

Glu Gly Arg Arg Leu Val Ser Val Tyr Ala Arg Gly Gly Ser Ala Cys
115 120 125

~~Gly Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Val Trp Thr Cys His Ala Ser Gly~~
130 135 140

Val Leu
145

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> This is a primer based on the sequence between 9098 and 9127 of
SEQ ID NO:1.

<400> 9

ggctggctga ctacgaggtc ggcggcacgg

30

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> This is an antisense primer based on the sequence between 9193
and 9222 of SEQ ID NO:1.

<400> 10

cggcgcatgc agcgtcagct catccactcg

30

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> This is an antisense primer based on the sequence between 9098 and 9127 of SEQ ID NO:1.

<400> 11

ccgtgccgcc gacctcgtag tcagccagcc

30

<210> 12

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> This is a primer based on the sequence between 8948 and 8977 of SEQ ID NO:1.

<400> 12

actggctcga aagcacacag cccggtgccg

30

【 0 1 8 3 】

【配列表フリーテキスト】

配列番号 9 : これは、配列番号 1 の9098および9127の間の配列に基づくプライマーである。

配列番号 1 0 : これは、配列番号 1 の9193および9222の間の配列に基づくアンチセンスプライマーである。

配列番号 1 1 : これは、配列番号 1 の9098および9127の間の配列に基づくアンチセンスプライマーである。

配列番号 1 2 : これは、配列番号 1 の8948および8977の間の配列に基づくプライマーである。

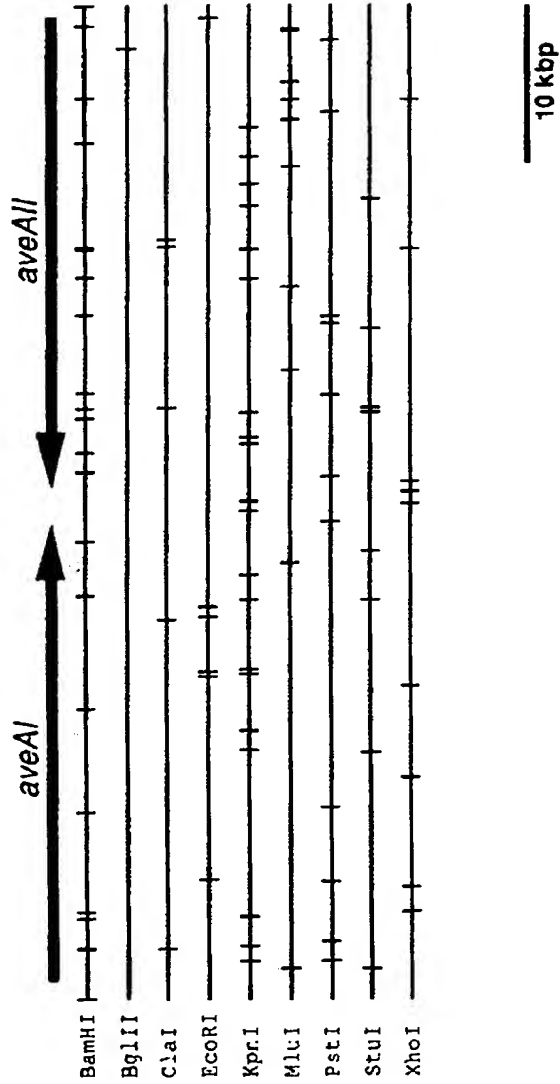
【図面の簡単な説明】

【図1】 この図は、ストレプトミセス・エバーミチリス (*Streptomyces avermitilis*) のエバーメクチンアグリコン合成遺伝子 *aveA I* および *aveA I I* の *BamH I*, *Bgl I I*, *Cl a I*, *EcoR I*, *Kpn I*, *Mlu I*, *Pst I*, *Stu I* および *Xho I* 部位の制限酵素地図である。矢印はそれぞれの遺伝子の予想される転写方向を示す。

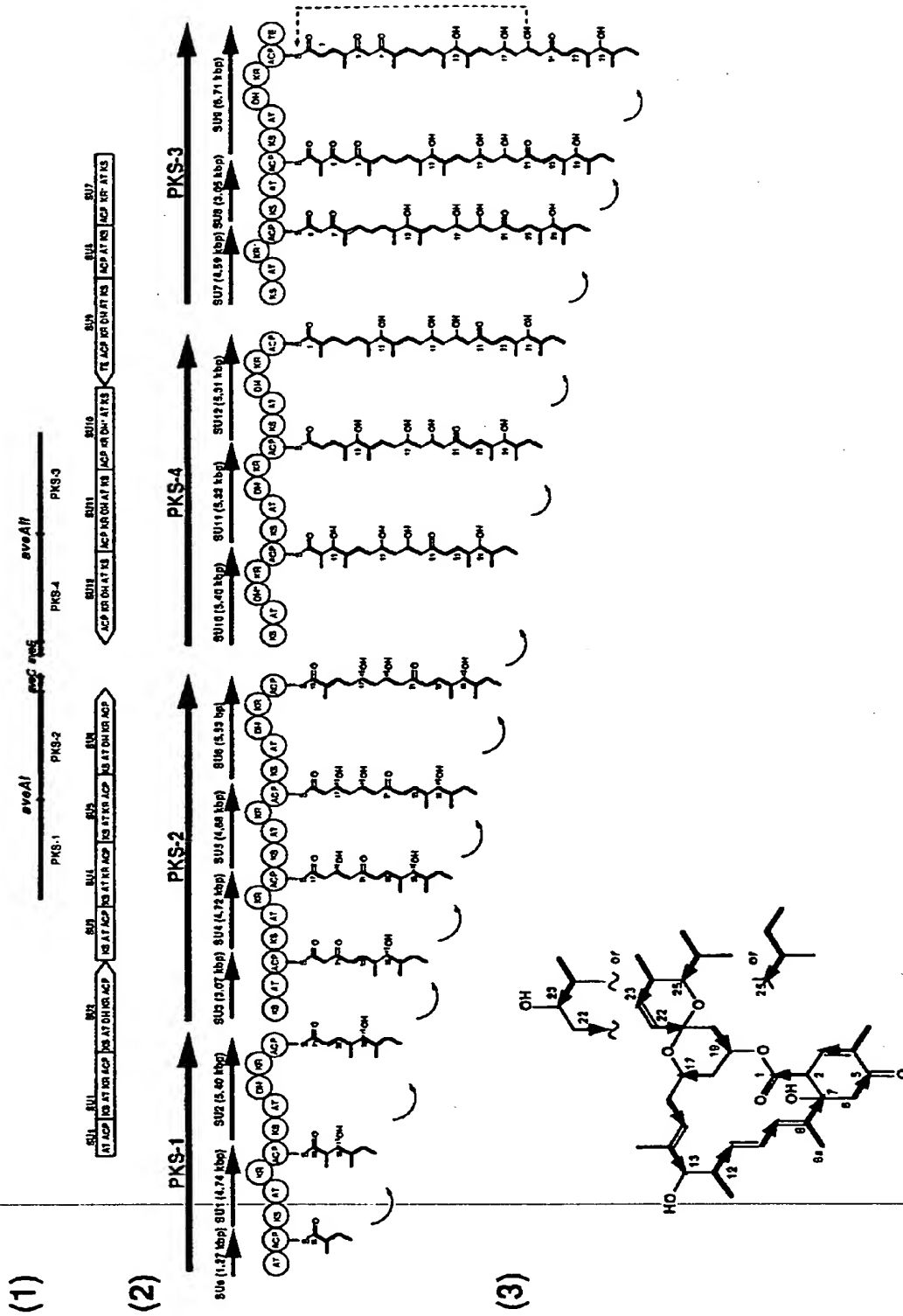
【図2】 この図は、エバーメクチンアグリコン合成遺伝子群の染色体上の (1) 位置および合成酵素単位のドメイン配列を (1) に示し、また予想されるエバーメクチンアグリコン合成工程を (2) に示し、さらにエバーメクチン合成酵素遺伝子 *aveA I* および *aveA I I* の遺伝子産物であるポリケチド合成酵素群によって合成される 6, 8 a-セコ-6, 8 a-デオキシ-5-オキソエバーメクチンアグリコンの構造およびその骨格に取り込まれる低級脂肪酸の位置を (3) に示したものである。図中、SUは合成酵素単位、ACPはアシルキャリアータンパク質、ATはアシル転移酵素、DHは脱水酵素、DH*は不活性と予測される脱水酵素様ドメイン、KRは β ケトアシルACP還元酵素、KR*は活性型と思われるがポリケチド合成反応に反映されていない β ケトアシルACP還元酵素様ドメイン、KSは β ケトアシルACP合成酵素、TEはチオエステラーゼを示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【图 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ポリケチド化合物の生合成に関与する多機能酵素タンパク質をコードするDNA、そのDNAによってコードされる遺伝子産物を提供すること。

【解決手段】 エバーメクチンアグリコン合成酵素ドメインをコードするDNA配列を含む単離されたDNAまたはエバーメクチンアグリコン合成酵素活性を有するその変異体、特にストレプトミセス・エバーミチリスのDNAに由来する配列番号1または2の配列中の機能性モジュールおよびサブモジュール、そのDNAまたは変異体によってコードされるポリペプチドまたは変異体、そのDNAまたは変異体を含むベクター、そのDNA、改変体またはベクターで形質転換された宿主細胞、ならびに、エバーメクチンの製造法。

【選択図】 図2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [3 9 0 0 2 7 2 1 4]

1. 変更年月日 1 9 9 2 年 4 月 3 日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都港区白金 5 丁目 9 番 1 号
氏 名 社団法人北里研究所

THIS PAGE BLANK (USPTO)